

HORMONAKTIVE HODENTUMOREN

(Eine Literaturübersicht)

Rudolf Sedlmayer

1970



Digitized by the Internet Archive
in 2026

HORMONAKTIVE HODENTUMOREN

(Eine Literaturübersicht)

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfasst und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Rudolf Sedlmayer

aus München

München 1970

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. H. J. KARL
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. H. SCHWIEGK
Dekan:	Prof. Dr. E. KRAFT

Tag der mündlichen Prüfung: 5.5.1970



INHALTSVERZEICHNIS

A) EINLEITUNG	5
1. Fragestellung	5
2. allgemein statistische Angaben	5
3. Morphologische Einteilung	7
B) HAUPTTEIL	9
I. Choriongonadotropine produzierende Hodentumoren	9
1. Charakteristik des Choriongonadotropins	9
a) Hormontyp	9
b) Wirkung des HCG	9
c) Vorkommen	10
2. Charakteristik der Tumoren	10
3. Klinische Symptomatik	13
a) allgemeine Symptome	13
b) hormonell bedingte Symptome	15
4. Hormonausscheidung	17
a) Choriongonadotropin	18
b) hypophysäre Gonadotropine	23
c) Steroide	23
5. Übersicht	27
II. Androgene oder Östrogene produzierende Hodentumoren	27
1. Vorkommen	28
2. Charakteristika	28
3. Altersverteilung	28
4. klinische Symptomatik	29
5. Hormonausscheidung	31
a) 17-Ketosteroide	31
b) Östrogene	36
c) Gonadotropine	40
d) sonstige Steroide	42
6. Plasmasteroide	42

7. Biosyntheseuntersuchungen	44
a) physiologische testiculäre Steroidproduktion	44
b) virilisierender ICT	45
c) feminisierender ICT	52
8. Übersicht	54
III. Corticosteroide produzierende Hodentumoren	56
1. Allgemeines	56
2. Charakteristika	56
3. Vorkommen	57
4. Ursprung	58
5. hormonelle Abhängigkeit	59
a) ACTH	59
b) Cortison	59
c) Ergebnis	59
6. Hormonausscheidung	60
a) Benigne Tumoren	60
aa) 17-Ketosteroide	60
bb) 17-Hydroxycorticosteroide	61
cc) Gonadotropine	61
b) Maligne Tumoren	61
7. Biosyntheseuntersuchungen	64
a) physiologische Steroidbiosynthese der Nebennierenrinde	64
b) Tumor und AGS	64
c) Tumor und Cushing-Syndrom	69
d) Vergleich der einzelnen Biosyntheseuntersuchungen	74
8. Übersicht	77
IV. Diskussion	77
C) SCHLUSS	
Zusammenfassung	85
LITERATURVERZEICHNIS	87

EINLEITUNG

Die vorliegende Arbeit referiert über den derzeitigen Stand unserer Kenntnisse bei hormonaktiven Hodentumoren.

1. Fragestellung

- a) Bei der raschen Entwicklung soll auf diesem Gebiet durch eine Zusammenfassung neuester Erkenntnisse eine Lücke geschlossen werden.
- b) Da bisher eine Einteilung der Hodentumoren meist nur nach pathologisch-histologischen Gesichtspunkten vorgenommen wurde, soll hier vor allem die Biochemie dieser Tumoren herausgestellt werden. Genauere Kenntnisse und Nachweismethoden der Steroidhormone und des Choriongonadotropins gestatten eine exaktere Zuordnung, als die rein morphologischen Kriterien.
- c) Schliesslich dürften besonders die malignen hormonaktiven Hodentumoren auch für die allgemeine Tumorforschung von Bedeutung sein.

2. Allgemein statistische Angaben

Hodentumoren sind relativ selten. Nach Untersuchungen des Walter Reed Army Hospital machen sie nur 1,5 - 2 % aller Tumoren des Mannes aus. Auch neuere Untersuchungen ergeben ähnliche oder sogar etwas niedrigere Prozentzahlen. Verwendet man einen repräsentativen Querschnitt jüngerer Männer, steigt dieser Prozentsatz aber an. Dies zeigten die Un-

tersuchungen des US Armed Forces (14). Die Hodentumoren machten hier bis zu 9 % aller Tumoren des Mannes aus. Begründet ist dies im bevorzugten Auftreten dieser Tumoren zwischen dem 18. und 35. Lebensjahr. Insgesamt sind bis heute über 3 000 Hodentumoren erfasst. Diese Zahl setzt sich aus 8 grossen Untersuchungsreihen zusammen (Tafel 1).

Rechter und linker Hoden sind etwa gleichermassen betroffen. Die durchschnittliche Zeit von den ersten Symptomen bis zur Diagnose bzw. Orchiektomie betrug 5,8 Monate. Interessant ist auch, dass bei Negern bisher noch keine Hodentumoren beobachtet werden konnten (24).

Hodentumoren bei nicht deszendierten Hoden treten häufiger auf. Dies wurde jedoch früher überbewertet und ist nach heutiger Auffassung nicht so wesentlich. Während HAINES und Mitarbeiter (34) bei nicht deszendierten Hoden etwa 20 mal häufiger Hodentumoren feststellen konnten (entspricht 10 - 15 % aller Hodentumoren), erhielten KUROHARA und Mitarbeiter (47) nur in 7 % und COLLINS und PUGH (10) in 5,9 % bei nicht deszendierten Hoden einen derartigen Tumor. Meist handelt es sich dabei um ein Seminom.

		Zahl der Fälle
COLLINS und PUGH	(10)	995
DIXON und MOORE	(16)	990
NATTER et al.	(54)	355
HOBSON	(41)	240
KUROHARA et al.	(47)	196
THOMPSON et al.	(76)	178
RICHARDSON et al.	(62)	135
VECHINSKI et al.	(80)	112
Total		3201

TAFEL 1

Untersuchungsreihen über Hodentumoren

97 % aller Hodentumoren stammen vom Keimepithel ab, die restlichen 3 % werden als nicht germinative Tumoren bezeichnet. Die Mehrzahl der Hodentumoren ist gutartig. Maligne Formen können aber in beiden Gruppen vorkommen. Von 1930 bis 1950 sind von CULP (11) 82 Fälle und von 1950 bis 1960 ebenfalls 82 Fälle maligner germinativer Hodentumoren beschrieben worden (12).

3. Morphologische Einteilung

Für ein und denselben Tumortyp existieren in der Regel mehrere Bezeichnungen. Nach DIXON und MOORE (16) gibt es 4 aus dem Keimepithel hervorgehende Typen:

1. Seminome (38 %);
2. Teratome
 - a) reine Form oder verbunden mit einem Seminom (9 %);
 - b) verbunden mit einem Seminom, Embryonal-Carzinom oder Chorionepitheliom (32 %);
3. Embryonal-Carzinom (20 %);
4. Chorionepitheliom (1 %).

Ferner 2 nicht germinative Tumortypen, die wesentlich seltener sind:

1. Interstitieller-Zell-Tumor (1,2 %);
2. Sertoli-Zell-Tumor (0,4 %).

CULP, MELICOW und KUROHARA und Mitarbeiter (12) (47) (52) erhielten eine ähnliche Prozentverteilung.

Daneben werden aber auch für das Chorionepitheliom Bezeichnungen wie Chorion-Ca, Chorionepithel-Ca und Epithelioma adenopapilliforme verwendet. Teratome werden auch als Teratoblastome oder wegen ihrer in 95 % vorliegenden Malignität auch als Terato-Carzinome bezeichnet. Die Bezeichnung Androblastome wird auch für die gesamte Gruppe der nicht germinativen Tumoren verwendet. Der Interstitielle-Zell-Tumor wird ferner noch als Zwischenzell- oder auch Leydigzelltumor bezeichnet.

Weiterhin gibt es natürlich auch für das Hodengewebe uncha-

rakteristische Tumoren (Fibrome etc.). Sie sind hier nicht berücksichtigt. Dagegen wird der Fall adrenaler Restzellen im Hoden und die daraus evtl. resultierenden Tumoren zu erörtern sein.

Neben der älteren Einteilung nach DIXON und MOORE und den vielen inzwischen geprägten Bezeichnungen für ein und denselben Tumor, hat sich in Deutschland nach EDER (21 a) in Anlehnung an den Testicular Tumor Panel and Registry eine modernere Klassifikation durchgesetzt. Ausser den gutartigen Zwischenzelltumoren und Sertolizelltumoren werden unterschieden:

1. Seminome;
2. teratoide Geschwülste
 - a) differenziertes Teratom;
 - b) malignes Teratom mit teilweiser Differenzierung;
 - c) malignes Teratom mit geringer Differenzierung (früheres Embryonal-Carzinom);
 - d) malignes Teratom mit chorealer Differenzierung (früheres Chorion-epitheliom);
 - e) malignes anaplastisches Teratom (sarkomähnlich);
3. Mischformen.

Unter den erwähnten Hodentumoren seien im folgenden die hormonproduzierenden Neoplasien abgehandelt.

HAUPTTEIL

I. CHORIONGONADOTROPINE PRODUZIERENDE HODENTUMOREN

1. Charakteristik des Choriongonadotropins

a) Hormontyp

Das Choriongonadotropin (HCG) hat seinen Ursprung in den Trophoblastzellen der Plazenta. Es wird normalerweise bei jeder Schwangerschaft produziert. Biochemisch handelt es sich um ein Glykoprotein, das 13 Aminosäuren enthält, dessen genaue Struktur aber noch nicht bekannt ist. Nach neueren Untersuchungen von HAMASHIGE und Mitarbeitern (35) auf der Basis von Hämagglutination und Immunelektrophorese (nach vorheriger chromatographischer Auftrennung des HCG in einzelne Fraktionen), handelt es sich um einen Hormonkomplex aus wenigstens 3 verschiedenen Hormonen, die ähnliche immunologische und biologische Aktivitäten aufweisen, die aber auch spezifische Aktivitäten zeigen.

b) Wirkung des HCG

Wenigstens am fetalen Hoden ist nachgewiesen, dass HCG in seiner Wirkung dem ICSH aus dem Hypophysenvorderlappen gleicht, d.h. es stimuliert die Leydigzellen. Hieraus resultiert eine Hyperplasie dieser Zellen, während das übrige Hodenparenchym atrophisch wird. Auch Untersuchungen von SCHOEN und SAMUELS (67) an Ratten zeigten, dass HCG Gaben zu einer deutlichen Zunahme des Hodengewichtes führen und dass eine Hyperplasie der Leydigzellen auftrat.

Biochemisch gesehen führt HCG zu einer Erhöhung der 17 α -Hydroxylase- und der 17 β -Desmolaseaktivität, während die Aktivität der 20 α -Hydroxydehydrogenase offensichtlich nicht verändert wird. Bei infantilen männlichen Ratten führten HCG Gaben so zu einer 3 bis 6fachen Zunahme der Seitenkettenabspaltung, während das ICSH und das FSH keine Wirkung zeigten (67). Bei zusätzlich hypophysektomierten

Tieren zeigte das ICSH den gleichen Erfolg. Andererseits ergab sich bei reifen männlichen Ratten durch die Hypophysektomie ein Abfall der C-21 Desmolaseaktivität. Da die Spaltungsrate für das 20 α -Hydroxycholesterin immer um ein Vielfaches höher lag, lässt sich schliessen, dass Gonadotropine die 20 α -Hydroxylierung beeinflussen und so also schon früh in die Biosynthese der Steroide des Hodens eingreifen. Im Tierexperiment resultieren HCG-Gaben also sowohl in einer Hyperplasie der Leydigzellen, als auch in einer Zunahme der testiculären Androgenproduktion durch Stimulation der genannten Enzymaktivitäten. Die Verhältnisse beim Hodentumor werden noch zu erörtern sein.

c) Vorkommen

HCG lässt sich nur im Urin schwangerer Frauen nachweisen. Beim Mann kommt es normalerweise nicht vor. Kann man es nun aber trotzdem mit Hilfe von "Schwangerschaftsreaktionen" (z.B. positiver Aschheim-Zondek) im Urin des Mannes nachweisen, so bedeutet dies, dass auch beim Mann Choriongewebe vorhanden sein muss. Dies ist bei germinativen Hodentumoren möglich!

2. Charakteristik der Tumoren

HOBSON (41) untersuchte 240 Fälle germinativer Hodentumoren und konnte in 19,5 % eine HCG-Ausscheidung nachweisen. HAMBURGER (36) fand mit 22,5 % einen ähnlichen Prozentsatz. Eine HCG-Ausscheidung im Urin ist in jedem Fall beim

Chorionepitheliom

zu finden und ist in geringerem Mass auch beim Terato-Carzinom, beim Embryonal-Carzinom und beim Misch tumor möglich.

Eine HCG-Produktion durch diese Tumoren ist aber nur denkbar, wenn sie -und dies muss auch für das Chorionepitheliom gelten- vom Teratom ausgehen. Dies wird bereits von ZONDEK (81) gefordert. Erst Metastasen können dann reinen Chorionzellcharakter haben. Das Teratom enthält in der Regel Bestandteile aller 3 Keimblätter und kann so auch Cho-

Choriongewebe enthalten. Nach heutiger moderner Auffassung (21 a) handelt es sich beim Chorionepitheliom um ein malignes Teratom mit chorialem Differenzierung!

Das Chorionepitheliom ist selten. In der Untersuchungsserie von HOBSON (41) machte es 4,1 % aus, nach anderen Untersuchungen (16) (47) liegt die Häufigkeit bei 1 %. Es handelt sich um einen äusserst malignen Tumor, der sehr früh metastasiert und strahlenresistent ist. Die Prognose ist infaust. Die durchschnittliche Überlebenszeit beträgt nur 1 bis maximal 11 Monate. Unter den germinativen Hodentumoren weist es die höchsten HCG-Werte auf.

Beim Terato-Carzinom ist die HCG-Produktion etwas geringer, die Fünfjahressterblichkeit beträgt aber immer noch ca. 55 % (41).

Dass auch das Embryonal-Ca in diese Gruppe gehört, bewiesen Versuche von PIERCE, DIXON und VERNEY (58), die ein solches Carzinom weiblichen Hamstern implantierten und auf diese Weise eine Uterushyperplasie erzielen konnten. Die HCG-Produktion dürfte -wie auch beim Terato-Ca und beim Misch tumor- wiederum darauf beruhen, dass im Tumor Choriongewebsbezirke vorhanden sind. MELICOW (52) konnte 23 Fälle von Embryonal-Ca mit HCG-Ausscheidung feststellen. Das Embryonal-Ca stellt die zweithäufigste Form dieser Tumoren dar. Es kann als "frühe Form" des Chorionepitheliom aufgefasst werden. Als solches ist es ebenfalls noch relativ strahlenresistent. Die durchschnittliche Überlebensdauer der Patienten beträgt 9 Monate, nach 1 Jahr waren noch 43 %, nach 5 Jahren nur mehr 6 % aller Patienten am Leben (12).

Über Misch tumoren liegen nur wenige Angaben vor. Es können alle germinativen Tumortypen nebeneinander vorkommen. Besonders häufig ist die Kombination mit einem Embryonal-Ca. TAUB (74) berichtet über einen Fall eines Misch tumors mit einer positiven Aschheim-Zondek-Reaktion -also mit einer HCG-Produktion- bei einem 18-jährigen Patienten.

Es handelte sich hierbei um einen Pseudohermaphrodititen mit nicht deszendierten Hoden und einem malignen Tumor in einem zusätzlich abgrenzbaren Hodengewebe. Histologisch ergab sich ein Terato-Ca, ein Seminom, ein Embryonal-Ca, ein ICT und ein Chorionepitheliom. Auch 5 Tage nach der Operation war die Aschheim-Zondek-Reaktion noch positiv, d.h. es entwickelten sich Metastasen, die 6 Wochen später zum Exitus führten. Etwa 66 weitere Fälle solcher maligner Hodentumoren bei Pseudohermaphrodititen sind

bekannt.

Insgesamt lässt sich bei germinativen Hodentumoren also feststellen, dass sie -bei Vorliegen von Choriongewebsbezirken- HCG produzieren können. Trotz ihres germinativen Ursprungs können sie also hormonell aktiv sein. Zwingend gilt dies für das Chorionepitheliom. Bei den Untersuchungen von HOBSON (41) ergab sich, dass in 8 Fällen von 115 mit der Diagnose Seminom, ferner in 4 von 19 Fällen mit der Diagnose Embryonal-Ca, in 2 von 13 Fällen mit der Diagnose Misch tumor, in 24 von 83 Fällen mit der Diagnose Teratom und in 9 von 10 Fällen mit der histologischen Diagnose Chorionepitheliom HCG nachgewiesen werden konnte. Ähnliches ergibt sich aus den Untersuchungen von KUROHARA (47). Man muss also feststellen, dass die histologische Diagnose in diesen Fällen ungenau ist und dass Choriongewebe, für dessen Vorhandensein die HCG-Ausscheidung beweisend ist, nicht entdeckt wurde. Selbst bei der gesamten Tumoruntersuchung kann es schwierig sein, Choriongewebe aus den multiplen und verschiedenartigen Geweben eines Hodentumors zu identifizieren, zumal der Primärtumor klein und vernarbt sein kann.

Diese kleinen Choriongewebsbezirke dürften auch die Ursache dafür sein, dass immer wieder Seminome mit hormoneller Aktivität beschrieben werden, obwohl das Seminom in seiner reinen Form hormonell inaktiv ist. HAMBURGER (36) spricht in diesen Fällen von einem Pseudoseminom.

Beim Seminom kann es aber zur erhöhten Produktion von hypophysären Gonadotropinen kommen! HAMBURGER (36) konnte in 34 % eine solche erhöhte Aktivität des Hypophysenvorderlappens feststellen. Bei HCG-produzierenden Tumoren ist dies in der Regel nicht der Fall, da die Hypophyse gebremst ist. Die erhöhte hypophysäre Gonadotropinproduktion kann Folge einer mangelhaften Androgenproduktion sein. Sie ist unabhängig von der Entfernung des Tumors oder von einer Metastasenentwicklung. Die verminderte Androgenproduktion kann durch die Abnahme des normalen Hodengewebes durch den raumfordernden Prozess oder durch die Semikastration bedingt sein. Der diagnostische Wert der Gonadotropinausscheidung ist in diesen Fällen gering.

Auch das Auftreten einer Gynäkomastie beim Seminom muss nichts mit einer Hormonproduktion durch den Tumor selbst zu tun haben. Durch den Tumor kann das Hodenparenchym verdrängt werden und atrophieren, so dass die Hemmung durch das periphere Hormon

auf die Hypophyse wegfällt und diese dann vermehrt hypophysäres Gonadotropin ausschüttet.

3. Klinische Symptomatik

Alle germinativen hormonaktiven Hodentumoren zeigen eine ähnliche klinische Symptomatik. Am ausgeprägtesten ist sie beim Chorionepitheliom, das die höchste HCG-Produktion aufweist.

a) allgemeine Symptome

Die Tumoren treten unilateral auf, eine Bevorzugung einer Hodenseite kann nicht nachgewiesen werden. Ein gehäuftes Auftreten ist um das 30. Lebensjahr zu beobachten. Mindestens in der Hälfte aller Fälle kommt es zur Metastasenentwicklung, beim Embryonal-Carzinom in 84 %, beim Chorionepitheliom in 100 %. Mindestens 3/4 aller Patienten mit Metastasen kommen dabei ad exitum. Der Prozentsatz liegt mit 100 % beim Chorionepitheliom wieder am höchsten. Die Prognose ist also ungünstig. Tafel 2 zeigt dies in einer Übersicht.

Beim Chorionepitheliom erfolgt die Metastasierung lymphogen und hämatogen und erstreckt sich von paraaortalen, Leber- und Lungenmetastasen bis zu intracraniellen Metastasen. Nach KUROHARA (47) sind Metastasen vor allem in der Lunge (40 %), im Abdomen (12 %) und im Mediastinum (10 %) zu finden.

Interessante Beobachtungen hinsichtlich intracranieller Metastasen beim Chorionepitheliom wurden von TASHIMA und Mitarbeitern (73) gemacht. Im Gegensatz zur Schwangerschaft kann man bei Patienten mit intracraniellen Chorionmetastasen HCG im Liquor nachweisen. Dies kann ein diagnostisches Hilfsmittel darstellen, zumal maligne Zellen im Liquor meist nicht gefunden werden. Die Blut-Liquor-Schranke scheint also hierbei durchbrochen zu werden. Tafel 3 zeigt an Hand von 2 Fällen die HCG Werte in Urin und Liquor.

Ein hoher HCG Spiegel im Liquor bei relativ niedrigem HCG Spiegel im Urin weist immer auf intracranielle Metastasen hin. Aber auch

	Zahl der malignen Tumoren (1930-1960)	davon Metastasen	Exitus
Chorionepitheliom	3	100 %	100 %
Embryonal-Carzinom	38	84,2 %	71,8 %
Terato-Ca	23	69,5 %	87,5 %
Teratom 1)	17	52,9 %	100 %
Mischtumoren	17	76,4 %	76,9 %

TAFEL 2

Übersicht über maligne germinative Hodentumoren mit Metastasenentwicklung und der ad exitum gekommenen Patienten mit Metastasen; nach CULP (12)

- 1) = In Anbetracht der hohen Mortalität dürfte es sich wahrscheinlich doch in den meisten Fällen um ein Terato-Ca gehandelt haben.

	Fall 1 37 ♂	Fall 2 45 ♂
HCG _{Urin} IE/l	a) 100 000 b) 800 000	1400 000
HCG _{Liquor} IE/l	a) 60 000 b) 200 000	600 000

TAFEL 3

HCG Werte im Urin und Liquor bei 2 Patienten mit intracraniellen Chorionmetastasen (73)

ohne Metastasen im Gehirn kann HCG im Liquor nachgewiesen werden, allerdings erst, wenn ab einer bestimmten Konzentration die Blut-Liquor-Schranke durchbrochen wird. Diese Konzentration dürfte bei ca. 200 000 IE/l liegen.

b) hormonell bedingte Symptome

Das von diesen Tumoren produzierte HCG weist den gleichen biologischen Effekt auf wie das HCG, das bei der Schwangeren nachweisbar ist. Auch beim Mann tritt in diesen Fällen eine positive Schwangerschaftsreaktion auf. Daneben lassen sich aber auch "typische Schwangerschaftsveränderungen" -so wie sie bei der Frau auftreten- nachweisen. Dies kann von einer Schwangerschaftshypophyse bis zur Hyperemesis gravidarum reichen. Psychische Symptome können im Vordergrund stehen, da HCG eine starke psychische Wirkungskomponente aufweist. Im Extrem kommt es beim Mann zur Vermütterlichung. Ferner ist bei solchen Patienten oft eine euphorische Stimmungslage vorhanden, so dass der Ernst der Situation gar nicht erfasst wird. Im Sinne dieser Schwangerschaftssymptome kann es auch zur Atrophie der Nebennierenrinde und zur Hyperplasie der Schilddrüse kommen.

Nach Untersuchungen von ODELL und Mitarbeitern (56) tritt beim Chorionepitheliom manchmal eine leichte Hyperthyreose auf, die sich aber mehr in den Laborwerten (erhöhtes PBI, erhöhte Aufnahme von J^{131} usw.) zeigt, wenn man von gelegentlichen Tachycardien und erhöhten Blutdruckwerten absieht. Eine sichtbare Vergrößerung der Schilddrüse besteht nicht. Es ergeben sich also hier wiederum Verhältnisse wie sie bei der Schwangerschaft noch physiologisch sind. Das Zustandsbild bessert sich nach der chemotherapeutischen Behandlung dieser Tumoren. Als Ursache für diese Erscheinungen konnte die Produktion von TSH oder zumindest einer Substanz mit TSH-Aktivität im Tumor nachgewiesen werden (56)! Die Hypophyse muss als Ursache ausscheiden, da sie durch die HCG-Produktion des Tumors gebremst wird.

Dass allein der erhöhte Östrogenspiegel eine Rolle spielt, erscheint damit fraglich, zumal keinesfalls immer eine Erhöhung nachgewiesen werden kann. Die Schädigung der Leberfunktion durch die Hyperthyreose und der dadurch bedingte gestörte Ab-

bau der Östrogene, der zu einem erhöhten Östrogenspiegel führen kann, ist ebenfalls nicht überzubewerten, da die Hyperthyreose in dieser abgeschwächten Form hierfür kaum verantwortlich gemacht werden kann.

Man kann also als entscheidendes Kriterium feststellen, dass der Tumor neben der HCG-Produktion auch noch andere Substanzen produzieren kann! Dies ist bei einem weiteren klinischen Symptom, bei der Gynäkomastie von Bedeutung.

In den von HOBSON (41) untersuchten Fällen HCG produzierender germinativer Hodentumoren kam es nur in 6 Fällen zum Auftreten einer Gynäkomastie. Dies entspricht einem Prozentsatz von 12,7 %. Nach OVERZIER (55) tritt eine Gynäkomastie in 10 % auf, JULESZ und KOVACS (45) geben 30 % an. KUROHARA (47) dagegen fand eine Gynäkomastie nur in 5 Fällen beim Embryonal-Carzinom und bei Mischtumoren, was einem Prozentsatz von 2,5 % entspricht. 4 dieser Patienten kamen ad exitum. Die Gynäkomastie scheint hier also Zeichen einer infausten Prognose zu sein! Für die Diagnose ist das Auftreten einer Gynäkomastie allerdings unerheblich, da eine solche z.B. auch beim feminisierenden Interstitiellen-Zell-Tumor feststellbar ist. Hier wie dort taucht aber die Frage nach der Ursache auf.

Zunächst ist zwischen einer echten Gynäkomastie mit einer Hypertrophie der Drüsen, der Ausführungsgänge und des Bindegewebes und einer Pseudogynäkomastie -bei der es sich lediglich um eine Fettvermehrung handelt- zu unterscheiden. Eine der Ursachen kann psychischer Natur sein.

Es ist bekannt, dass die psychische Lage den Effekt der Sexualhormone verändern kann. Nach dem 2. Weltkrieg konnte so des öfteren eine Gynäkomastie bei Männern beobachtet werden, die aus der Gefangenschaft oder aus dem KZ heimkerten.

Diskutiert werden aber vor allem direkte Einwirkungen von Androgenen, von Östrogenen oder von HCG selbst. Letzteres wird in allen Fällen mit Gynäkomastie vom Tumor produziert. Die erhöhten Östrogenwerte allein für die Gynäkomastie verantwortlich zu machen, ist sicher nicht richtig, da eine solche auch ohne erhöhte Östrogenspiegel beobachtet werden kann.

Bei der Frau wird für das HCG auch eine LTH ähnliche Wirkung angegeben, die für die Gewebsvermehrung und für die Sekretion ver-

antwortlich ist. Ob sich dies verallgemeinern lässt, ist nicht gesichert. Ob sich dies verallgemeinern lässt, ist nicht gesichert. Eine andere Möglichkeit ist, dass LTH vom Tumor selbst produziert wird. Durch Untersuchungen von FRANTZ und Mitarbeitern (26) scheint aber eine andere Substanz bei der Entstehung einer Gynäkomastie eine entscheidende Rolle zu spielen.

In den Trophoblastzellen der menschlichen Plazenta konnte eine Substanz nachgewiesen werden, die immunologisch in gewisser Hinsicht dem Wachstumshormon STH der Hypophyse gleicht. Es handelt sich um ein Protein mit Hormoncharakter, das als Plazentalaktogen (HPL) bezeichnet wird. Neben der Stimulationswirkung auf die Mamma, der luteotropen Aktivität und des Synergismus mit dem STH (44), besitzt es auch eine laktogene Aktivität.

Bei 2 Patienten mit einem Chorionepitheliom konnten nun STH und HPL radioimmunologisch untersucht und nachgewiesen werden. Tafel 4 zeigt, dass HPL vom Tumor gebildet wurde, wenngleich in viel geringerem Masse als in der Schwangerschaft. Dies bedeutet, dass das HPL mit ein Faktor bei der Entstehung einer Gynäkomastie sein kann. Eine solche liegt in Fall 1 vor, bei dem auffallender Weise 20-30 mal höhere HPL Werte im Plasma nachweisbar waren als im Fall 2, bei dem keine Gynäkomastie auftrat. Auch die Östrogene sind im Fall 1 wesentlich höher (siehe Tafel 7!). Sie dürften als primäres Stimulans bei der Entstehung einer Gynäkomastie anzusehen sein. Hinzu muss ein sekundäres Stimulans kommen, das im HPL gegeben zu sein scheint. Es ist auch nachgewiesen (27), dass die Östrogene beim Mann das STH, das dem Prolaktin (LTH) ähnlich ist, zu stimulieren vermögen.

4. Hormonausscheidung

Hormonaktive germinative Hodentumoren produzieren HCG. Daneben lassen sich -wie schon erwähnt- genau wie in der Plazenta HPL und eine TSH ähnliche Substanz nachweisen, so dass das Choriongewebe in gewisser Hinsicht eine hypophysäre Funktion nachzuahmen scheint. Durch diese Tumoren kommt es auch zu Veränderungen der testiculären Steroidproduktion.

	Fall 1 23 ♂	Fall 2 25 ♂	Mittelwert aus 27 Schwangeren
STH _{Plasma} mug/ml	a) 1,0 b) 8,5	2,5	
HPL _{Plasma} mug/ml	a) 20 b) 28	1,0	6. Woche: 110 29. Woche: 15 500
HPL _{Urin} µg/die	2,1	1,7	

TAFEL 4

HPL und STH Werte bei 2 Patienten mit Chorionepitheliom und Vergleich zur normalen Schwangerschaft (26)

a) Choriongonadotropin

Ein exzessiv hoher HCG-Spiegel liegt beim Chorionepithel vor. Die HCG Werte im Urin bewegen sich in der Größenordnung von 100 000 IE/l und mehr, was die Diagnose schon von anfang an sichert. Dass das HCG durch den Tumor produziert wird, zeigt sich darin, dass kurz nach der unilateralen Orchiektomie der HCG Spiegel absinkt. Schon in den nächsten Tagen steigt er jedoch mit der Ausbildung weiterer Metastasen unabhängig von jeder Therapie (Röntgenbestrahlung etc.) wieder stark an und kann die Ausgangswerte um ein Vielfaches übertreffen. So kann man den aktuellen HCG Wert auch als Mass für die Metastasierung des Tumors betrachten. Als Beispiel sei hier der postoperative HCG Wert in Tafel 7 erwähnt, der 750 000 bzw. 200 000 IE/l betrug.

HOBSON (41) untersuchte die meisten der 240 Fälle an germinativen Hodentumoren semiquantitativ mit durchschnittlich nur einer Urinbestimmung auf HCG, in der Absicht, lediglich das Vorliegen von Cho-

Choriongewebe nachzuweisen. 19,5 % dieser Tumoren produzierten HCG. Im Urin konnten Werte zwischen 3 000 und 2 000 000 IE/l gemessen werden! 5 Fälle wurden dann auch quantitativ untersucht.

Bei diesen Urinuntersuchungen wurde der biologische Test mit *xenopus laevis* verwendet, da die Definition der Mauseinheit uneinheitlich ist. Manche Autoren verstehen darunter diejenige Hormonmenge, die den Uterus um 100, andere um 150 und wieder andere um 200 % vergrößert.

Wie Tafel 5 zeigt, ist die HCG-Produktion beim Chorionepitheliom am höchsten. Bei der Mehrzahl der Fälle werden Werte zwischen 600 000 und 900 000 IE/l festgestellt. In Einzelfällen werden auch extrem hohe Werte bis zu 2 Millionen IE/l erreicht. Sehr hohe Werte sind meist postoperative Werte. Sie sind also allein durch die Metastasen des Primärtumors bedingt. Eine HCG-Produktion liegt beim Chorionepitheliom in 100 % aller Fälle vor (dass in Tafel 5 nur 90 % erscheinen, dürfte auf eine ungenaue histologische Diagnose zurückzuführen sein, da ein Chorionepitheliom ohne HCG Produktion wenig wahrscheinlich erscheint).

Beim Teratom liegen die HCG Werte im allgemeinen weit niedriger und erreichen nur vereinzelt hohe Werte. Die meisten Urinanalysen ergaben Werte von 3 000 - 30 000 IE/l. Exzessiv hohe Werte werden auch in den anderen Gruppen nicht erreicht. Dies kann natürlich am Stadium der Metastasierung liegen, kann aber auch Ausdruck des prozentualen Anteils an Choriongewebe im Tumor sein. Auf die Stellung des Seminoms in dieser Gruppe wurde schon hingewiesen.

Die quantitativen Untersuchungen bestätigten auch, dass der zuerst hohe HCG-Spiegel im Urin nach der Semikastration auf relativ niedrige Werte absinkt. In einem Fall fiel der Wert von 300 000 IE/l auf 24 000 IE/l postoperativ ab. Nach 2 bis 3 Wochen jedoch, also mit dem Auftreten weiterer Metastasen, steigt der HCG Spiegel wieder an und kann die praeoperativen Werte beträchtlich übertreffen. Im erwähnten Beispiel wurden nach 17 Tagen 419 000 IE/l erreicht. Im Gegensatz zum Chorionepitheliom spricht das Terato-Ca auf eine Röntgenbestrahlung momentan an und der HCG Spiegel sinkt etwas ab. Im Endeffekt lässt sich aber auch hier das hohe finale Ansteigen nicht aufhalten. Spätestens nach 7 Wochen trat in allen Fällen der Tod ein. Die

histologische Diagnose	IE/1 Choriongonadotropin						Fallzahl	davon HCG Produktion
	3 000 - 30 000	30 000 - 300 000	300 000 - 450 000	300 000 - 600 000	600 000 - 900 000	1,5 - 2 Mill.		
Chorionepitheliom	1	2	1	1	4	1	10	90 %
Teratom	16	6	1	1	1	-	83	29 %
Embryonal-Ca	2	2	-	-	-	-	19	21 %
Mischtumoren	-	2	-	-	-	-	13	14 %
Seminom	2	4	2	2	-	-	115	7 %

T A F E L 5

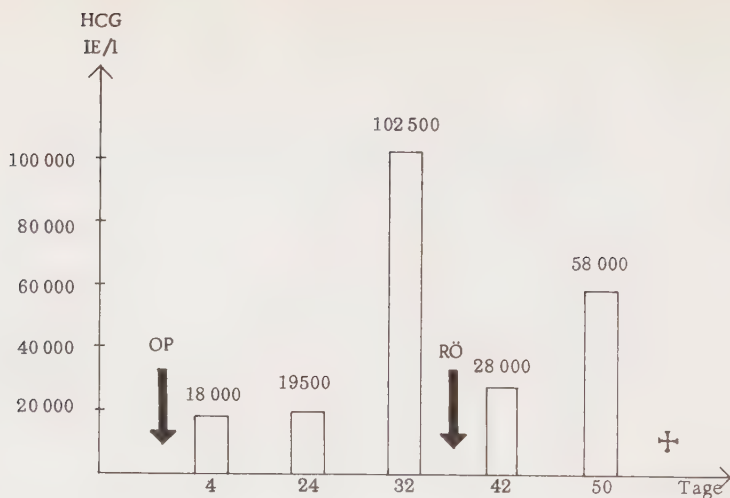
HCG-Ausscheidung bei germinativen Hodentumoren (abgeändert nach HOBSON) (41)

Fall 1 Terato-Ca mit Metastasen		Fall 2 Chorionepitheliom mit Seminom und Metastasen		Fall 3 Chorionepitheliom mit Seminom und Metastasen	
postoperativ	HCG	praeoperativer HCG-Wert:		postoperativ	HCG
4. Tag	18 000	300 000 IE/l		10. Tag	200 000
24. Tag	19 500	postoperativ	HCG	Anstieg auf 800 000; durch Hypophysektomie diuresebedingter Abfall auf 600 000	
32. Tag	102 500	2. Tag	24 000	41. Tag	EXITUS
RÖNTGENBESTRAHLUNG		17. Tag	419 000		
42. Tag	28 000	41. Tag	EXITUS		
50. Tag	58 000				
	EXITUS				

Fall 4 Chorionepitheliom mit Metastasen		Fall 5 Chorionepitheliom	
postoperativ	HCG	praeoperativer HCG-Wert:	
4. Tag	53 500	27 640 IE/l	
12. Tag	2 000 000 !	postoperativ	HCG
28. Tag	EXITUS	8. Tag	7 400
		12. Tag	145 000
		21. Tag	350 000
		28. Tag	EXITUS

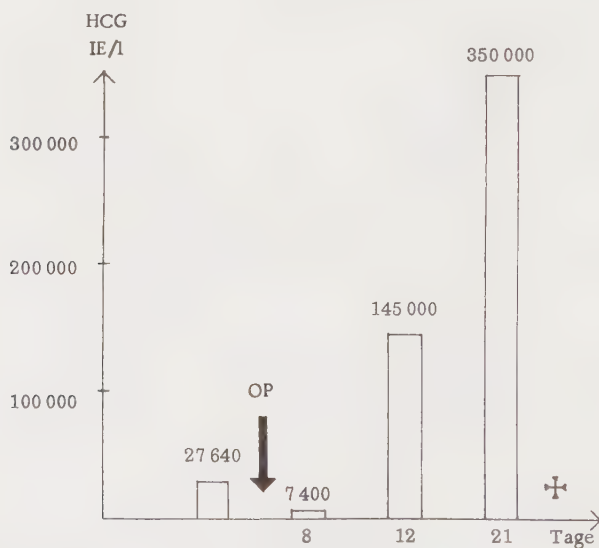
TAFEL 6

HCG Bestimmungen im Urin bei 5 Fällen germinativer Hodentumoren (41)



FIGUR 1

Postoperative HCG-Ausscheidung bei einem Terato-Ca (41)



FIGUR 2

HCG-Ausscheidung bei einem Chorionepitheliom (41)

gemessenen HCG Werte dieser 5 Patienten sind in Tafel 6 zusammengestellt.

Fall 1 und 5 sind in Figur 1 und 2 auch in Form einer Graphik dargestellt. Im Fall des Terato-Ca zeigt sich ebenfalls wieder der postoperative Anstieg durch die HCG-Produktion der (abdominellen und pulmonalen) Metastasen. Die Röntgenbestrahlung nach dem 32. Tag brachte einen Abfall auf 28 000 IE/l. Vor dem exitus steigt der Wert dann aber wieder unbeeinflussbar an. Auch im Fall des reinen Chorionepitheliom zeigt sich im wesentlichen das gleiche Verhalten der HCG Produktion mit der Ausnahme, dass der postoperative Anstieg des HCG Wertes durch eine Röntgenbestrahlung nicht aufzuhalten ist. Obwohl dieses Chorionepitheliom wahrscheinlich früh erfasst worden ist -der praeoperative Wert betrug nur 27 640 IE/l- und der postoperative Wert nach 8 Tagen mit 7 400 IE/l noch niedrig war, stieg dieser dann innerhalb 14 Tagen sehr rasch an und es kam zum exitus.

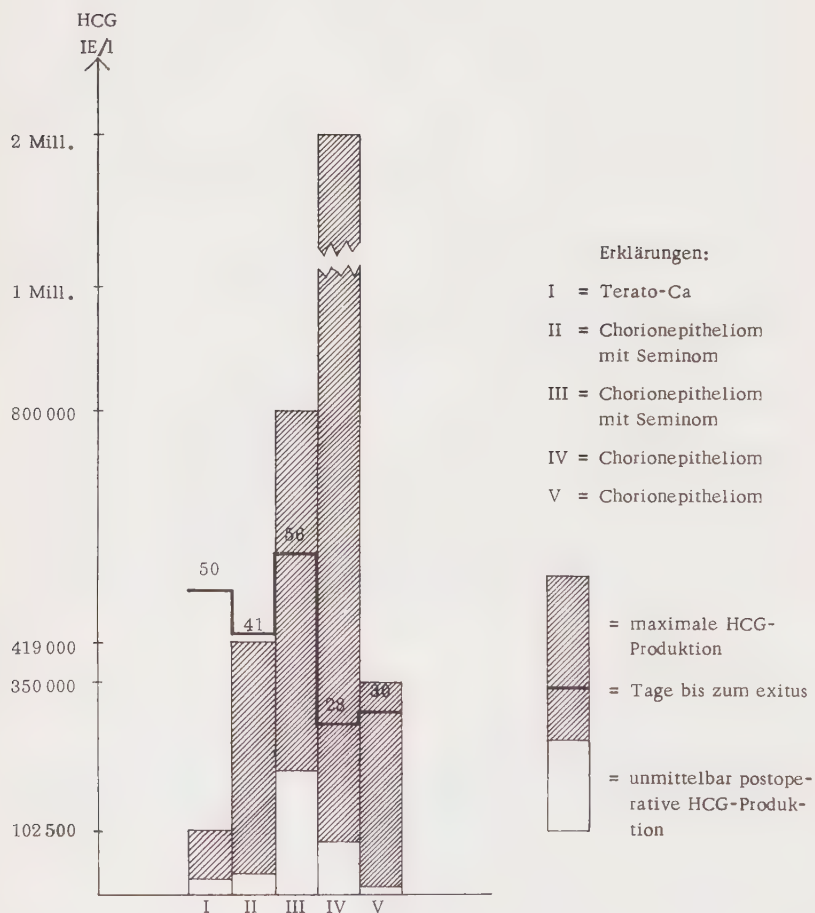
Die maximale HCG-Produktion bei diesen 5 Tumoren im Vergleich zu der Überlebenszeit in Tagen ist in Figur 3 dargestellt. Hieraus wird deutlich, dass es beim reinen Chorionepitheliom (Fall 4 und 5) wesentlich schneller zum Exitus kommt, als beim Chorionepitheliom das mit einem anderen Tumortyp verbunden ist oder als beim Terato-Ca. Die Abbildung zeigt deutlich, dass bei exzessiv hohen HCG-Werten die Überlebensdauer am geringsten ist. Der qualitative Nachweis ist also für die Diagnose, der quantitative Nachweis des HCG für die Prognose von entscheidender Bedeutung!

b) hypophysäre Gonadotropine

Die Hypophyse ist durch die HCG-Produktion des Tumors mehr oder weniger gebremst. Das bedeutet, dass der Spiegel an hypophysären Gonadotropinen erniedrigt ist oder im unteren Normbereich liegt.

c) Steroide

Als Mass für die Androgenproduktion (Testosteron, Androstendion usw.) dient die Urinexkretion der 17-Ketosteroide. Diese ist bei diesen Tumoren erniedrigt oder im unteren Bereich der Norm gelegen. Keines-



FIGUR 3

Maximale HCG-Produktion im Vergleich zur Überlebensdauer in Tagen (41)

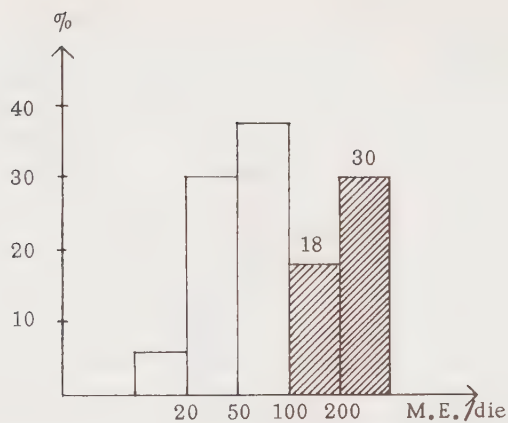
falls kommt es zu einer Erhöhung, was man auf Grund der im Tierexperiment nachgewiesenen ICSH-artigen Wirkung des HCG erwarten könnte. Dies mag seine Ursache darin haben, dass durch den Tumor Hodenparenchym verdrängt wird und so weniger Androgene gebildet werden können oder dass diese Androgene sehr schnell in Östrogene umgebaut werden, so dass durch solche Tumoren eine quantitative Verschiebung in der testiculären Steroidbiosynthese entstehen würde. Für die letztere Theorie spricht auch, dass die Östrogene in vielen Fällen erhöht sind. Nach neuerer Erkenntnis (25) können Testosteron- und Östrogenproduktion im Hoden unabhängig voneinander variieren. Auf HCG Gaben steigt z.B. die Östrogenproduktion wesentlich höher an, als die Testosteronproduktion. Erstere kann so einen erhöhten Spiegel liefern, während letztere gleichzeitig normal oder sogar etwas erniedrigt sein kann.

Die Östrogenwerte bei diesen Tumoren sind also meist erhöht. Dies kann einmal aus obigen Gründen der Fall sein, zum anderen kann auch das Choriongewebe Östrogene selbst synthetisieren. Die vermehrte Östrogenausscheidung konnte HAMBURGER (36) bei 22 von 59 HCG-produzierenden Tumoren nachweisen. Dies entspricht einem Prozentsatz von 37,3 %. Wie Figur 4 zeigt, schieden 18 % Östrogene in Mengen von 100 bis 200 M.E./die und 30 % über 200 M.E./die aus. Werte unter 100 M.E./die gelten als normal.

In Tafel 7 sind an Hand von 2 Beispielen die postoperativen Hormonwerte bei einem Chorionepitheliom zusammengestellt. Es ergibt sich, dass die 17-Ketosteroide im 1. Fall im unteren Normbereich liegen. Im 2. Fall sind sie normal. Die Totalöstrogene sind im 1. Fall -wenn man einen Normalwert von $65 \mu\text{g}$ zu Grunde legt- um das Dreifache erhöht, im 2. Fall liegt nur eine mässige Erhöhung vor. So trat auch nur im 1. Fall eine Gynäkomastie auf. Östradiol weist in beiden Fällen die geringsten Werte auf.

Genauere biosynthetische in vitro Untersuchungen existieren nicht. Lediglich WOTIZ (79) zeigte bei einem Embryonal-Ca die Umwandlung von zugesetztem Azetat in Progesteron, Androstendion, Testosteron, Östron und Östradiol-17 β . Eine 11 β Hydroxylase konnte nicht nachgewiesen werden.

Auf Grund biosynthetischer Untersuchungen von FISHMAN und Mitarbeitern (25) lässt sich nur feststellen, dass bei der Aromatisierung



FIGUR 4

Östrogenausscheidung bei HCG-produzierenden Hodentumoren (36)

	Fall 1 23 ♂	Fall 2 25 ♂
17-Ketosteroide mg/die	8,5	14,8
17-Hydroxycorticosteroide mg/die	6,5	8,1
Totalöstrogene μ g/die	189	75
Östriol	58	42
Östron	98	25
Östradiol	33	8
HCG IE/l	750 000	200 000

TAFEL 7

postoperative Hormonwerte bei 2 Fällen von Chorionepitheliom (26)

der Östrogene Androstendion in grösserem Masse umgewandelt wird als Testosteron. Diese Umwandlung ist HCG-abhängig, da bei Gaben von 4 000 IE HCG die Östrogenproduktion um das 3-4 fache zunahm.

5. Übersicht

Es lässt sich feststellen, dass auch germinative Hodentumoren hormonell aktiv sein können. In ca. 20 % liegt eine HCG Produktion vor, die dann die entsprechende klinische Symptomatik hervorruft. Sie ist am stärksten beim Chorionepitheliom, das auch die ungünstigste Prognose aufweist. Neben der HCG Produktion scheinen vom Tumor auch noch andere Hormone gebildet zu werden. Nachgewiesen werden konnten eine TSH-ähnliche Substanz und das Plazentalaktogen HPL, das für die Entstehung einer Gynäkomastie (in 10-15 %) bzw. einer Laktorrhoe beim Mann mit verantwortlich zu machen ist. Unter den Steroidhormonen sind vor allem die Östrogene zu erwähnen, die in 35 bis 40 % erhöht sind.

II. ANDROGENE ODER ÖSTROGENE PRODUZIERENDE HODENTUMOREN

Bei den nicht germinativen Hodentumoren ist vor allem der Interstitielle-Zell-Tumor (ICT) zu untersuchen.

Der feminisierende Sertoli-Zell-Tumor ist bisher nur beim Hund sicher nachgewiesen (69) und tritt evtl. auch beim Kryptorchismus und bei der testiculären Feminisation auf (30) (53). Eine Östrogenproduktion ist nicht gesichert, die klassischen Östrogene können nicht nachgewiesen werden (69). Es ist aber möglich, dass auch diese Tumoren steroidbiosynthetische Enzyme besitzen. Eine 16 α Hydroxylierung konnte gezeigt werden (30).

1. Vorkommen

ICT sind sehr selten. DIXON und MOORE (16) konnten bei 990 Patienten mit Hodentumoren nur 12 Fälle von ICT feststellen. Dies entspricht einem Prozentsatz von 1,2 %. Auch andere Untersuchungen ergaben einen ähnlichen Prozentsatz (10) (47). Insgesamt sind bis heute ca. 100 Fälle beschrieben worden (13). In 1 Fall war ein ICT mit einem Klinefelter Syndrom verbunden (2).

2. Charakteristika

ICT treten immer unilateral auf. Durchmesser von 1,2 bis 12 cm wurden beschrieben. Sie sind meist gutartig. Während DALGAARD und HESSELBERG (13) eine Malignität in 10 % feststellten, fordern SHORT und COE (68) für die tatsächlich bewiesenen malignen ICT einen niedrigeren Prozentsatz. Die malignen Tumoren wachsen relativ langsam, so dass eine Metastasenentfernung sinnvoll erscheint, zumal auch die Metastasen Hormone produzieren können. Die Überlebenszeit beträgt 1 1/2 Monate bis 9 Jahre (4) (68). Maligne ICT weisen meist keine heterosexuelle Aktivität auf.

3. Altersverteilung

Es können alle Altersgruppen erfasst werden. ICT sind so bereits bei Kleinkindern von 1 1/2 Jahren und auch bei Greisen (81 Jahre) beschrieben worden. Ein gehäuftes Auftreten ist aber um das 30. bis 40. Lebensjahr zu beobachten. Bei den praepubertalen Fällen liegt zwischen den ersten Symptomen und der Diagnosestellung ein Zeitraum von 0 bis 6 Jahren (14).

4. Klinische Symptomatik

Die endokrinen Erscheinungen sind bei Kindern und Erwachsenen verschieden. Bei Knaben kommt es zu einer pseudopubertas praecox, beim Erwachsenen in 30-45 % zu einer Gynäkomastie (52). Man wird also zwischen einer

virilisierenden Form,

die sich besonders praepubertal manifestiert und einer

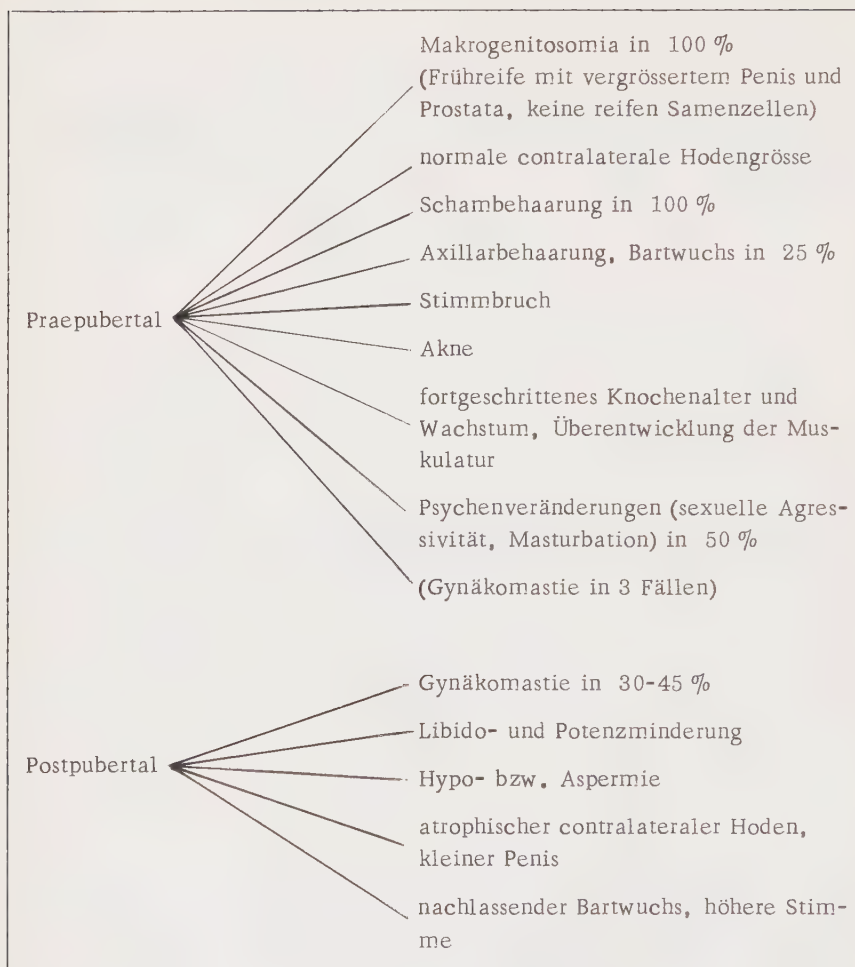
feminisierenden Form,

die vor allem beim Erwachsenen durch die Gynäkomastie offenkundig wird, unterscheiden müssen. Nur in 3 Fällen konnte auch praepubertal eine Gynäkomastie festgestellt werden (42) (46) (75). Die Gynäkomastie wie auch die Virilisierung können lange vor der Diagnosestellung des Tumors vorhanden sein. In Figur 5 wird eine Übersicht über die klinische Symptomatik gegeben.

Das klinische Bild der praepubertalen Tumoren ist äusserst imponierend. Neben der teils starken Entwicklung des Penis und der sekundären Geschlechtsmerkmale, fällt das fortgeschrittene Wachstum und die gute Muskelentwicklung auf, so dass 3 bis 5 jährige Kinder um über 10 Jahre gealtert erscheinen können. Auch das Knochenalter eilt voraus. Es entspricht dem 10. bis 14. Lebensjahr. Schon aus diesem Grund ist es wichtig, den Tumor möglichst frühzeitig zu entfernen, um einen vorzeitigen Epiphysenfugenschluss und damit einen Minderwuchs zu vermeiden. Schliesslich ist noch zu erwähnen, dass die psychischen Veränderungen dieser Kinder auch ein soziales Problem darstellen. An einem Beispiel (Tafel 8) soll noch ein Vergleich zu Normalwerten gezogen werden.

Beim Erwachsenen müssen Libido und Potenz nicht immer in grösserem Umfang gestört sein. Auch die Spermiogenese kann noch so aktiv sein, dass eine Fertilität möglich ist. Voraussetzung ist hierbei, dass der Östrogenspiegel nicht zu hoch ist. Die Gynäkomastie ist meist beidseitig vorhanden. Im allgemeinen kann keine Sekretion beobachtet werden.

Das Auftreten einer Gynäkomastie wirft die Frage auf, ob diese Tumoren Östrogene produzieren oder ob dies evtl. eine Folge einer vermehrten Androgenproduktion ist, da man durch Gaben von z.B. Methyltestosteron eine Gynäkomastie erzeugen kann (45). Andererseits ist hinreichend bekannt, dass es bei der Therapie mit Östrogenen beim Mann zur Gynäkomastie kommt, das Keimepithel degeneriert und eine Hypoplasie der Ley-



FIGUR 5

Übersicht über die klinische Symptomatik bei virilisierenden und feminisierenden Interstitiellen-Zell-Tumoren

	ICT bei einem 5 1/2 Jährigen	Normalwerte
Grösse	135,0 cm	112 $\pm$ 8 cm
Gewicht	33,6 kg	19,0 $\pm$ 4 kg
Knochenalter	ca. 14 Jahre	5 1/2 Jahre
Altersbeurteilung nach dem Phänotyp	ca. 11 Jahre	5 1/2 Jahre

TAFEL 8

Daten über die Entwicklung eines 5 1/2 jährigen Jungen mit ICT (65) verglichen mit Normalwerten.

digzellen auftritt. Auch die Atrophie der contralateralen Hodenseite ist durch erhöhte Östrogenspiegel erklärbar.

5. Hormonausscheidung

Aus der Untersuchung der prae- und postoperativen Werte der 17-Ketosteroide, der 17-Hydroxycorticosteroide, der Östrogene und der Gonadotropine im Urin lassen sich Aufschlüsse über die endokrinen Eigenschaften des ICT gewinnen. Bei den 17-Ketosteroiden sind vor allem das Ätiocholanolon und das Androsteron zu betrachten. Soweit vollständige Urinalysen existieren, sind diese in Tafel 9 zusammengestellt.

a) 17-Ketosteroide

Die 17-Ketosteroide im Urin sind bei der feminisierenden Form des ICT im Normbereich gelegen. Sie dürften grösstenteils aus der Nebennierenrinde stammen, da das übrige Hodenparenchym atrophisch ist.

	17-Ketosteroide mg/die	Östrogene mg/d	17-Hydroxy- corticosteroide mg/die	Gonadotropine M.E.	Bemerkungen
EISENSTADT und PETRY 1957	(22) 13,5	60 mg/d ¹⁾ 20 mg/d ²⁾	7,4	6-16	Alter 42 Gynäkomastie
HERMANN, BUCKNER, BASKIN 1958	8,1 ¹⁾ 9,7 ²⁾	25,5 γ/d ¹⁾ Ö1 = 6,6 Ö2 = 3,2 Ö3 = 15,7	n	13-52	Alter 20 Gynäkomastie
HEIDEMAN 1959	(39) 17,5 ¹⁾ 32,2 ²⁾ später 10-23	30 R.E. ¹⁾ 24 R.E. ²⁾	7,8 ¹⁾	3	Alter 23 Gynäkomastie
SAVARD 1960	(65) 13,6 ¹⁾ 1,4 ²⁾ nach 2 J.: 1,6	n	1,4 ¹⁾ 1,1 ²⁾	unter 1 R.E.	Alter 5 1/2 Pregnantriol 4,1 ¹⁾ , 0,4 ²⁾
WARD 1960	(77) 1860,0	700 µg/d Ö1 = 489 Ö2 = 74 Ö3 = 137	5,1 - 44,3	6	Alter 54 Gynäkomastie Metastasen
WARD 1960	(77) 10,08	n	7,0	6-52	Alter 43
MARTIN 1962	(51) 3,9 ¹⁾ 1,6 ²⁾ 11. Monat: 5,6	n	2,9 ¹⁾ 2,7 - 5,2 ²⁾	ø	Pregnantriol 0,25; Preg- nandiol 0,22

TAFEL 9

Übersicht über die hormonelle Urinexkretion bei verschiedenen ICT

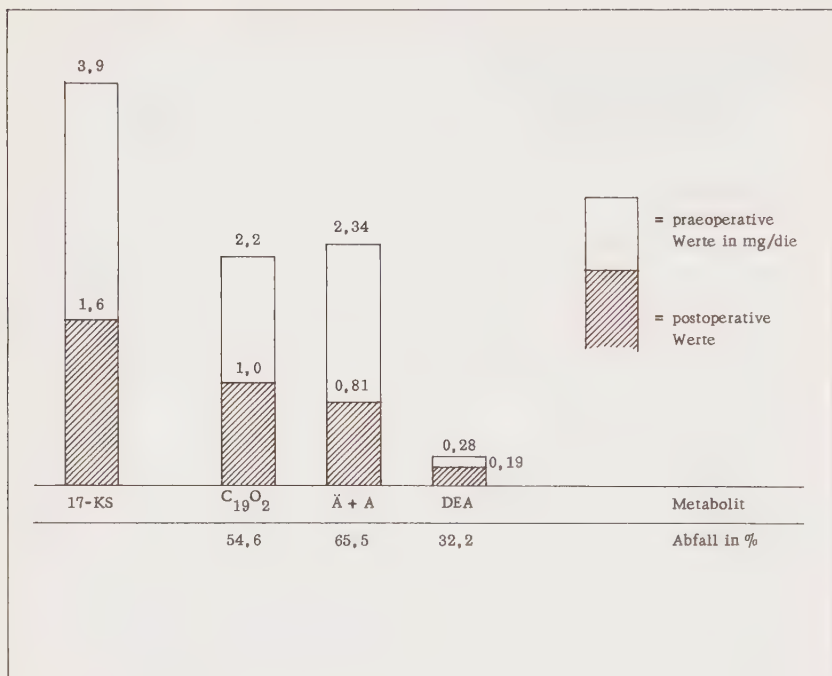
(Ö1 = Östron; Ö2 = Östradiol; Ö3 = Östriol; 1) = praeeoperativer Wert; 2) = postoperativer Wert)

Bei der virilisierenden Form des ICT sind die 17-Ketosteroide im allgemeinen erhöht. SAVARD (65) erhielt z.B. bei einem 5 jährigen Jungen mit ICT einen 17-Ketosteroidwert von 13,6 mg/die. Das ist mehr als das Doppelte der Norm. Es muss sich aber nun keineswegs immer um eine exzessive Erhöhung handeln, sie kann im Gegenteil nur sehr gering sein, was im Widerspruch zu den eklatanten Virilisierungserscheinungen steht. MARTIN (51) konnte so z.B. bei einem 8 jährigen Jungen mit einem virilisierenden ICT keine Erhöhung der 17-Ketosteroide nachweisen. Trotzdem ergab sich aber ein postoperativer Abfall dieses Wertes. Eine exzessive Erhöhung ist jedoch immer bei malignen ICT festzustellen. In 1 Fall wurden Werte bis zu 1860 mg/die gemessen (77)! Dies spricht für eine zusätzliche Hormonproduktion durch die Metastasen.

Im einzelnen kann man feststellen, dass vor allem Ätiocholanolon und Androsteron erhöht sind, wobei beide Metaboliten in etwa gleichen Mengen ausgeschieden werden. SAVARD (65) erhielt für das Ätiocholanolon 2,0 mg/die und für das Androsteron 2,4 mg/die (Dehydroepiandrosteron 1,4 mg/die). Dies steht im Einklang mit den Ergebnissen bei malignen Tumoren, was durch die Untersuchungen von DORFMAN (20) bestätigt wird. Da das Dehydroepiandrosteron nicht in diesem Masse ansteigt, könnte dies auf eine vorwiegend adrenale Herkunft dieses Metaboliten hinweisen.

Postoperativ erfolgt in jedem Fall ein Abfall der 17-Ketosteroidwerte im Urin. Damit ist bewiesen, dass die Erhöhung durch den Tumor bedingt gewesen ist, d.h. dass der Tumor Androgene im Übermass produziert. Es ergibt sich, dass dieser Abfall für das Ätiocholanolon und das Androsteron fast 2/3 betrug, während das Dehydroepiandrosteron und die C 19 α Verbindungen keine so grossen Veränderungen zeigten. Dies weist wiederum auf eine vorwiegend adrenale Herkunft hin. Figur 6 verdeutlicht den postoperativen Abfall der einzelnen Metaboliten an einem Beispiel: (Figur 6 siehe Seite 34).

Bei den Untersuchungen von SAVARD (65) war dieser Abfall noch stärker und es lag postoperativ nur mehr eine ganz geringe Ätiocholanolon Ausscheidung vor (0,1 mg/die). Da Ätiocholanolon und Androsteron so stark abfallen, müssen sie auch die Tumoraktivität besonders gut widerspiegeln, obwohl sie neben dem testiculären auch einen adrenocortica-



FIGUR 6

Prae- und postoperative Werte der 17-Ketosteroidmetaboliten

(Ä = Ätiocholanolon; A = Androsteron; DEA = Dehydroepiandrosteron)
nach MARTIN (51)

len Ursprung haben. Gleichzeitig ist dies auch für die Testosteronproduktion durch den Tumor beweisend, da es sich um Abbauprodukte dieses Steroids handelt

Während also die C₁₉O₂ Verbindung -wie z.B. Testosteron, Androstendion bzw. ihre Abbauprodukte- einen postoperativen Abfall zei-

gen, ergeben die C 19 O_3 Verbindungen, bei denen eine 11 β Hydroxylierung stattgefunden hat, keine wesentlichen Schwankungen. Damit ergibt sich kein Anhalt für eine 11 β Hydroxylierung seitens des Tumors. Dies steht im Gegensatz zu den Untersuchungen von SAVARD (65). Tafel 10 zeigt dies:

		C 19 O_3 Verbindungen	
		praeoperativ	postoperativ
MARTIN	(51)		
8 σ^7		0,4 - 0,75	0,51 - 0,53
HERRMANN	(40)		
20 σ^8		1,8	1,9
SAVARD	(65)		
5 σ^9		2,2	0,1

TAFEL 10

Übersicht über das Verhalten der C 19 O_3 Verbindungen (11 β Hydroxy-ätiocolanolon, 11 β Hydroxyandrosteron, 11-Ketoätiocolanolon, 11-Ketoandrosteron); Angaben in mg/die.

Hier waren sowohl die C 19 O_2 wie auch die C 19 O_3 Verbindungen erhöht. So konnte z.B. das 11 β Hydroxyandrosteron mit 1,6 mg/die im Urin nachgewiesen werden. Auch LIPSETT (50) konnte solche 11 β hydroxylierte Verbindungen nachweisen. Der postoperative Abfall deutet wiederum auf eine Produktion durch den Tumor hin.

Die 11 β Hydroxylierung von C 19 Steroiden ist besonders auffallend, da man eine 11 β Hydroxylase bisher ausschliesslich auf die Nebennierenrinde beschränkte. Das bedeutet, dass auch der Hodentumor 11 β Hydroxyandrostendion, Adrenosteron und 11 β Hydroxytestosteron

gebildet haben muss. Differentialdiagnostisch zu erwägen ist hierbei, ob bei diesen Tumoren statt des Leydigzellursprungs eine Abstammung von akzessorischen adrenocorticalen Restzellen vorliegt oder ob der Ursprung in gemeinsamen Ausgangszellen zu suchen ist, die einmal mehr zur adrenocorticalen und zum anderen zur testiculären Funktion tendieren.

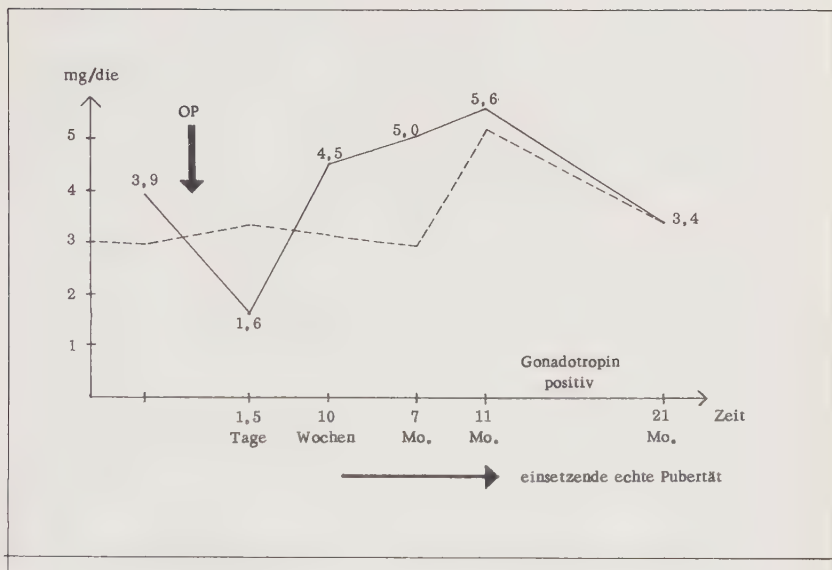
Zur Klärung des Tumorursprungs führte MARTIN (51) eine Stimulation mit ACTH und eine Suppression mit 9α -Fluoroprednisolon durch. Nach ACTH Gaben stiegen sowohl die 17-Ketosteroide wie auch die 17-Hydroxycorticosteroide an und zeigten so eine normale adrenocorticale Antwort, während beim Suppressionstest die 17-Hydroxycorticosteroide deutlich abnahmen, die 17-Ketosteroide aber konstant blieben. Das bedeutet, dass die 17-Ketosteroide grösstenteils vom Tumor abstammen müssen und von ACTH unabhängig sind.

Aus dem 17-Ketosteroidmuster im Urin lässt sich also feststellen, dass solche Tumoren Androgene produzieren und dass auch -wie dies die Untersuchungen von SAVARD (65) zeigten, die später (1964) auch von SMITH und BREUER (70) bestätigt wurden- eine 11β Hydroxylierung möglich ist. Beim normalen Hoden konnte diese bisher nicht festgestellt werden. Dass es sich tatsächlich um einen Leydigzellursprung handelt, zeigt das Verhalten auf ACTH- und Cortisongaben.

Im allgemeinen bleiben die postoperativen 17-Ketosteroidwerte im Rahmen der Norm. SAVARD (65) fand sie während 1 1/2 Jahren nicht wesentlich verändert. Andererseits können sie auch bereits einige Wochen nach der Tumorentfernung wieder ansteigen. Es kommt in diesen Fällen zu einer echten, aber verfrühten Pubertät. Figur 7 zeigt dies an einem Fall in einem Zeitraum von fast 2 Jahren.

b) Östrogene

Die Östrogenausscheidung im Urin ist beim virilisierenden ICT in keinem Fall erhöht. Anders dagegen bei der feminisierenden Form des ICT. Hier zeigt sich praeoperativ ein sehr unterschiedlicher Östrogenwert. In einigen Untersuchungen war der Östrogenwert sogar normal (13) (33) (48). Auch in einem von WARD (77) berichteten Fall eines feminisierenden ICT bei einem 43 jährigen Patienten waren alle im Urin ge-



FIGUR 7

Postoperativer Verlauf der 17-Ketosteroide (ausgezogene Linie) und der 17-Hydroxycorticosteroide (gestrichelte Linie); nach MARTIN (51)

messenen Hormonwerte im Bereich der Norm. Im allgemeinen liegt aber doch eine mehr oder minder starke Erhöhung vor. Untersuchungen von HEIDEMAN (39) ergaben z.B. einen praeoperativen Östrogenwert von 30 R.E./24 Std., HERRMANN (40) erhielt 25,5 γ /die. Auch bei den malignen ICT sind die Östrogenwerte erhöht, gleichzeitig aber auch die 17-Ketosteroidwerte (77). Während normalerweise das Östrogen die Androgenproduktion hemmt, scheint dies beim malignen ICT nicht der Fall zu sein (28).

Die trotz des nur gering oder überhaupt nicht erhöhten Östrogen-

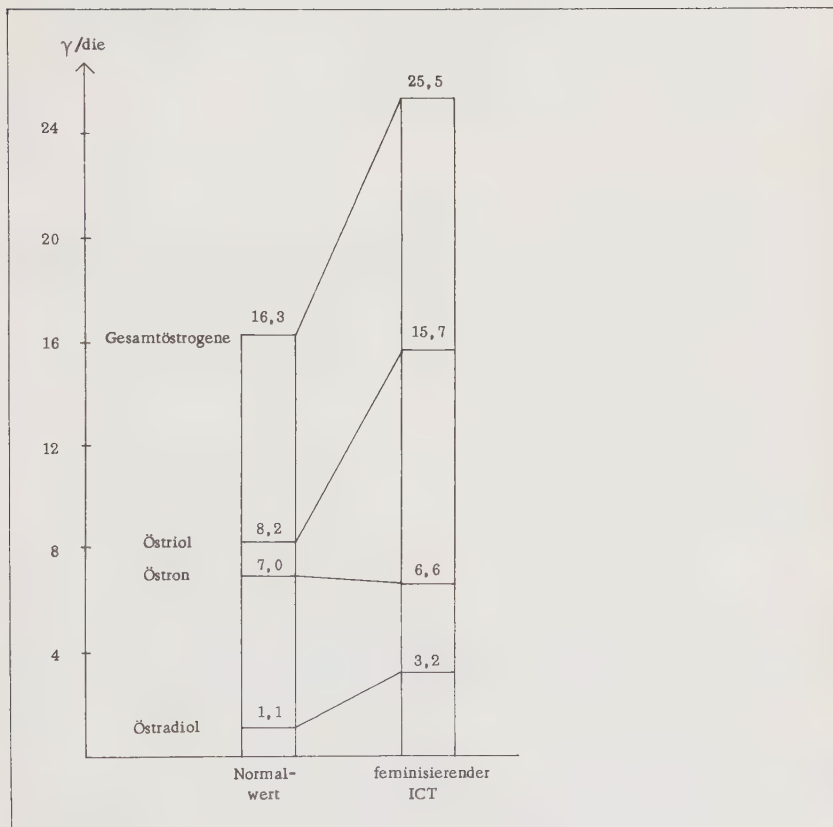
wertes auftretende Gynäkomastie kann auch durch einen Androgenmangel (der nicht an der 17-Ketosteroid-, sondern an der Testosteronkonzentration zu beurteilen ist) bedingt sein, so dass die Östrogene relativ überwiegen. Ausserdem könnte die Brustdrüse unter gewissen Umständen gegenüber Östrogenen besonders empfindlich werden und dann schon auf kleinste Mengen ansprechen (60). Auch könnten Östrogene aus Androgenen durch nicht endokrine Gewebe gebildet werden, diese Mengen sind aber äusserst gering (25). Die Bildung aus Androgenen im Hoden scheidet ebenfalls aus, da die 17-Ketosteroidoide im Normbereich liegen und auch der übrige Hoden atrophisch ist. Schliesslich ist auch die Frage zu erörtern, ob mit den verwendeten Untersuchungsmethoden alle östrogenartigen Stoffe, die evtl. vom Tumor produziert werden, erfasst werden. Nach DICZFALUSY und LAURITZEN (15) sind heute ca. 19 natürliche Östrogene bekannt und es ist denkbar, dass solche Östrogene der Untersuchung entgangen sind und somit der Gesamtöstrogenspiegel unter dem tatsächlichen Wert bleibt. Dabei ist anzumerken, dass bei allen Untersuchungen nicht identifizierbare Stoffe gefunden wurden, von denen man nur sagen kann, dass sie phenolischen Charakter besitzen.

Dass die gesamte Symptomatik aber ein Östrogeneffekt ist und dass diese Hormone vom Tumor selbst produziert werden können, wird bei der Entfernung des Tumors offenkundig. Sie bringt in jedem Fall einen Abfall der Östrogenwerte und im allgemeinen auch einen Rückgang der Gynäkomastie zusammen mit den übrigen Symptomen.

Für die einzelnen Östrogene ergibt sich nun folgendes:

Untersuchungen an gesunden Männern zwischen 30 und 50 Jahren (60) ergaben einen durchschnittlichen Gesamtöstrogenwert von $10,2 \pm 2,0 \mu\text{g}/\text{die}$. Davon entfallen auf das Östriol 65 %, auf das Östron 29 % und auf das Östradiol 6 %! Das Östron entstammt vorwiegend der Nebennierenrinde, da es annähernd gleiche Werte wie bei der Frau zeigt und auch nicht aus dem Testosteron, sondern bevorzugt aus dem Androstendion gebildet wird.

Beim feminisierenden ICT ist vor allem der Östriol- und der Östradiolspiegel erhöht (40)! Es ergeben sich Werte, die um das 2-3 fache höher liegen als der Normalwert. Der Östronspiegel ändert sich dagegen kaum. Dies zeigt, dass die Ursache für die erhöhte Östrogenproduktion im Tumor zu suchen ist. Das Verhalten der 3 klassischen Östrogene ist in Figur 8 dargestellt.



FIGUR 8

Vergleich der praeoperativen Östrogenwertes bei einem 20 jährigen Patienten mit einem feminisierenden ICT mit dem Normalwert; nach HERRMANN (40)

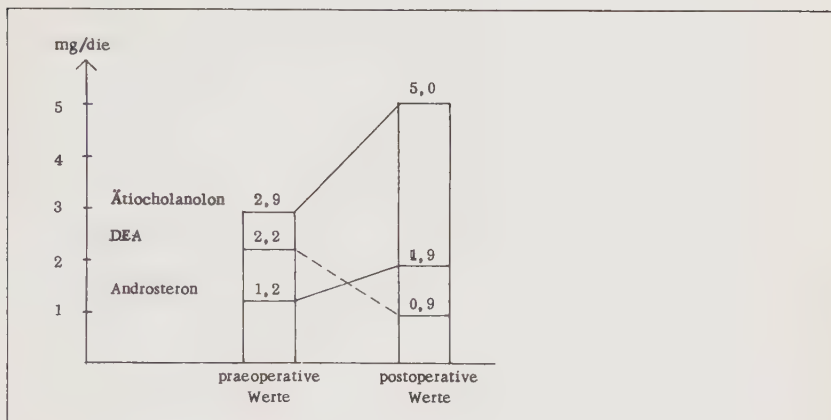
Bei einem Gesamtöstrogenspiegel von 25,5 γ /die entfallen also auf das Östron in dem in Figur 8 dargestellten Fall 6,6 (Normal ca. 7,0), auf das Östradiol-17 β 3,2 (normal ca. 1,1) und auf das Östriol 15,7 γ /die (normal ca. 8,2). Hieraus ist ersichtlich, dass der Gesamtöstrogenwert vor allem also durch das Östriol erhöht wird! Da es auch im normalen Hoden den grössten Prozentsatz ausmacht, scheint nur eine quantitative Veränderung bei diesen Tumoren vorzuliegen.

c) Gonadotropine

Der hypophysäre Gonadotropinspiegel im Urin ist in allen Fällen erniedrigt. Dies ist bedingt durch die erhöhte Androgen- bzw. Östrogenproduktion durch den Tumor, da diese Hormone das Zwischenhirn-Hypophysensystem hemmen. Dabei sind Östrogene stärker wirksam als Androgene. Damit ist die erhöhte Androgen- bzw. Östrogenproduktion nicht durch die Gonadotropine bedingt, sondern durch die Aktivität des Tumors. Der HCG Nachweis ist in allen Fällen negativ.

Postoperativ kommt es zu einem Ansteigen des Gonadotropinspiegels durch Wegfall der peripheren Hemmung. Im Fall des feminisierenden ICT treten postoperativ prompt androgene Manifestationen auf, was sich einerseits an der Abnahme der Atrophie der contralateralen Hodenseite, zum anderen aber auch an der Zunahme der 17-Ketosteroidwerte im Urin zeigt. HEIDEMAN (39) konnte eine Zunahme bis fast auf das Doppelte des praeoperativen Wertes feststellen (von 17,7 auf 32,2 mg/die). HERRMANN (40) konnte im einzelnen für das Ätiocholanolon und das Androsteron einen Anstieg um fast 1/3 (von 1,2 auf 1,9 bzw. von 2,9 auf 5,0 mg/die) feststellen. Das bedeutet also, dass die normale testiculäre Funktion durch die Östrogene unterdrückt worden zu sein scheint und dass nun die testiculäre Testosteronproduktion wieder ansteigt. Auffällig ist hierbei das Verhalten des Dehydroepiandrosterons: Der Wert sinkt postoperativ ab (von 2,2 auf 0,9 mg/die)! In der Literatur ist aber eine Zunahme von Dehydroepiandrosteron nach Östrogengaben beschrieben worden (45), so dass dieser Abfall nach Entfernung der Östrogenquelle kein Zufallsbefund sein kann. In Figur 9 ist eine Übersicht über dieses postoperative Verhalten der 17-Ketosteroide gegeben.

Andere Erklärungen für den beträchtlichen Anstieg der 17-



FIGUR 9

Prae- und postoperatives Verhalten der einzelnen 17-Ketosteroide bei einem feminisierenden ICT eines 20 jährigen Patienten; nach HERRMANN (40)

Ketosteroide wie etwa ein operativer Stress mit einer ACTH Ausschüttung, rechtfertigen diesen hohen Anstieg nicht, zumal der Stress -abgesehen von der Narkose- sehr gering ist.

Man kann also feststellen, dass die Gonadotropinexkretion sofort nach der Tumorentfernung stark zunimmt. HEIDEMAN (39) erhielt ansteigende Werte von 3 auf 48 und später auf 96 M.E./die.

Schliesslich ist noch zu erwähnen, dass es ohne Tumorrezidiv postoperativ nach einigen Monaten noch einmal zum Auftreten einer Gynäkomastie kommen kann. HEIDEMAN (39) führt dies auf den Rebound-Effekt der Hypophyse zurück. Nach der praeoperativen Unterdrückung kann die ansteigende hypophysäre Gonadotropinproduktion die testiculäre Östrogenproduktion unabhängig von der Androgenproduk-

tion überschüssig stimulieren. Der postoperative Östrogenspiegel kann so einige Monate noch relativ hoch sein. Auch muss die Möglichkeit einer Umwandlung von Androgenen in Östrogene erwogen werden. Durch neuere Untersuchungen von BOLT und RITZL (8) ergibt sich, dass Testosteron sehr rasch in Östrogene umgebaut werden kann. Eine weitere Möglichkeit für die postoperative Gynäkomastie ist die Androgenwirkung selbst, da z.B. Methyltestosteron -das nicht in Östrogen umgewandelt wird (45)- bei Kastraten eine Gynäkomastie hervorruft (77). Ein ACTH Einfluss auf die Östrogenproduktion scheidet aus, da die Ausscheidung der Nebennierenrindenhormone unverändert normal war.

Die postoperative Gynäkomastie dürfte rückblickend mehr physiologischer Natur sein. Sie geht zurück wenn sich die Gonadotropinproduktion eingependelt hat. Auch die Östrogenwerte erreichen allmählich den Normbereich. Metastasen sind durch den Verlauf und die Art des Tumors auszuschliessen.

d) sonstige Steroide

In einigen Fällen konnte praeoperativ ein erhöhter Pregnantriolwert im Urin festgestellt werden (50) (51) (65), der postoperativ ebenfalls abfiel (siehe Tafel 9). Dies spricht für eine Produktion von 17 α -Hydroxyprogesteron durch den Tumor. Am auffälligsten ist dies bei SAVARD (65) mit einem Pregnantriolwert von 4,1 mg/die.

Schliesslich ist noch der 17-Hydroxycorticosteroidwert zu erwähnen. Er ist in allen Fällen unauffällig und zeigt prae- und postoperativ keine wesentlichen Änderungen, was gegen eine Beteiligung der Nebennierenrinde spricht.

6. Plasmasteroide

Da inzwischen über den Testosteronstoffwechsel beim Menschen genauere Ergebnisse vorliegen (72), sei auch das Verhalten des Plasmatestosteron bei diesen Tumoren betrachtet.

Unter physiologischen Verhältnissen lässt sich feststellen: Testosteron wird zu 90 % im Hoden, zu 10 % in der Nebennierenrinde gebildet. Das Plasmatestosteron ist einem Tagesrhythmus unterworfen, der Testosteronspiegel im Plasma kann auf diese Weise bis zu 40 % schwanken. Das Verhältnis Testosteron (n: $0,67 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$) zu Androstendion (n: $0,077 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$) im Plasma beträgt normalerweise beim Mann 8,7 : 1. Während prae- und postpubertal die Androstendionkonzentration praktisch gleich bleibt, ist die Testosteronkonzentration praepubertal um den Faktor 16 niedriger.

In geringem Masse kann Testosteron auch peripher aus Androstendion gebildet werden (3 %). Weiterhin kann es aus dem Dehydroepiandrosteron peripher gebildet werden. Umgekehrt können ca. 36 % des Androstendion peripher aus Testosteron entstehen.

Bei einem von LIPSETT (49) beschriebenen Fall eines ICT war das Plasmatestosteron um das Vierfache erhöht. Es stammte nur vom Dehydroepiandrosteronsulfat ab, das seinerseits vom Tumor produziert wurde.

LIPSETT (50) untersuchte auch die Ausscheidung von Testosteronglucuronid (TG) und Testosteronsulfat (TS) im Urin. Bei einem metastasierenden ICT ergaben sich für beide Metaboliten Werte von maximal $1200 \mu\text{g}/\text{die}$. Für das Plasmatestosteron ergab sich ein Wert von $1,9 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$, was einer Erhöhung um das fast Dreifache entspricht. Durch Injektionen von radioaktivmarkiertem Testosteron und anschliessender Messung der spezifischen Aktivitäten im Urin konnte gezeigt werden, dass 80 % des TS "verdünnt" waren und so nicht vom Plasmatestosteron, sondern vom Tumor abstammen. Die Gesamttestosteronproduktion betrug 48 - 53 mg/die.

Der Patient schied ferner grosse Mengen an Dehydroepiandrosteron (DEA) aus ($286 \text{ mg}/\text{die}$ bei einem Normalwert von $3,5 - 5 \text{ mg}/\text{die}$!). Durch Versuche mit radioaktiven Infusionen von tritiummarkiertem Dehydroepiandrosteronsulfat (DEAS) und C 14-markiertem DEA ergibt sich, dass im Urin die spezifische Aktivität des DEAS ungefähr gleich der des TG ist, d.h. dass das DEAS der Vorläufer des gebildeten TG sein muss. Hieraus lässt sich folgern, dass der Tumor das infundierte radioaktive DEAS für die Testosteronsynthese verwendet hat.

Aus diesen Untersuchungen ergibt sich also, dass der Tumor Testosteron produziert und dass dieses Steroid nicht nur aus Dehydroepiandrosteron, sondern vor allem aus dem Dehydroepiandrosteronsulfat entsteht. Es ergibt

sich hieraus weiterhin, dass der Tumor bei der Biosynthese des Testosterons hierzu notwendige Vorläufer auch aus dem Plasma beziehen kann.

7. Biosyntheseuntersuchungen

Sie ergeben wichtige Aufschlüsse über die Hormonaktivität dieser Tumoren. Bei der Biosynthese virilisierender und feminisierender ICT ist zu klären, ob es sich lediglich um quantitative Veränderungen handelt oder ob auch qualitative Unterschiede gegenüber den physiologischen Verhältnissen vorliegen. Da es sich bei der Biosynthese der Steroidhormone um stufenweise enzymatische Transformierungen handelt, sind Veränderungen in solchen enzymatischen Effekten zu suchen.

a) physiologische testiculäre Steroidproduktion

Androgene und Östrogene des Hodens werden in den Leydigzellen gebildet. Diese Produktion wird vom Zwischenhirn-Hypophysen-System im Sinne eines Regelkreises gesteuert. Bei den Androgenen entfällt der grösste Anteil auf das Testosteron, das Δ^4 Androsten-3,17-dion liegt nur in kleinen Mengen vor. Eine 11- bzw. 21-Hydroxylierung wird nur für die Nebennierenrinde postuliert. Allerdings wurde am fetalen Hoden von ACEVEDO (1) auch eine 21-Hydroxylierung festgestellt. Er konnte auch eine 16-Hydroxylierung von C 19-Steroiden am fetalen Hoden zeigen, während BLOCH (7) dies auch für C 21-Steroide nachweisen konnte. Im normalen Hoden wurde von AXELROD (3) ebenfalls eine 16 α -Hydroxylierung und auch eine 6 β -Hydroxylierung von C 19-Steroiden gefunden.

Bei den Östrogenen ist das Östron am geringsten vertreten. Die Bildung der Östrogene erfolgt vorwiegend aus dem Testosteron und aus dem Androstendion. Biochemisch handelt es sich um die Aromatisierung des Ringes A des Sterangerüsts und um die Demethylierung am C-Atom 10, so dass die 3 β -Hydroxylgruppe phe-

nolischen Charakter bekommt. Östrogene können auch primär gebildet werden (40) und Testosteron- und Östrogenproduktion können unabhängig voneinander variieren (25).

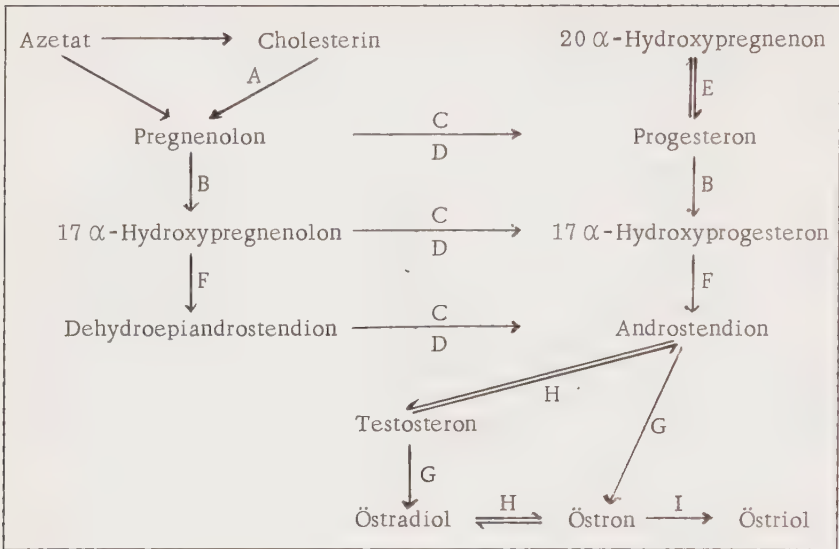
In Tafel 11 ist die Biosynthese der Steroidhormone im Hoden schematisch dargestellt. Ausgangsstoff ist das Azetat bzw. das Cholesterin und das 20 α -Hydroxycholesterin. Aus diesen Stoffen erfolgt die Bildung des Pregnenolons. Das hierzu nötige Enzymsystem bedarf des TPNH, wobei das endogene Cholesterin einen hemmenden Effekt auf die Reaktion bzw. auf das Enzymsystem (C 21-Desmolase) ausübt. Die Schranke für die Bildung des Pregnenolons aus dem Cholesterin scheint dabei in der 20 α -Hydroxylierung des Cholesterins zu liegen (21). Dieser Schritt wird auch von den Gonadotropinen des Hypophysenvorderlappens beeinflusst. Am Pregnenolon kann nun die enzymatische Oxydation zum Progesteron unter Mitwirkung einer $\Delta 5$, $\Delta 4$ -Isomerase und der 3 β -Hydroxydehydrogenase ablaufen, wobei wieder das DPN und TPN-System eine Rolle spielen wie dies Experimente von DORFMAN (21) am Rattenhoden zeigten. Über das 17 α -Hydroxyprogesteron - zu dessen Bildung eine 17 α -Hydroxylase notwendig ist - und über das $\Delta 4$ Androsten-3,17-dion, das mit Hilfe einer C 19-Desmolase gebildet wird, entsteht dann das Testosteron. Es kann aber auch noch auf einem anderen Weg gebildet werden, der im Hoden bevorzugt zu werden scheint. Ausgangsprodukt ist hierbei das Pregnenolon, das über das 17 α -Hydroxypregnenolon und das Dehydroepiandrosteron zum Testosteron umgewandelt wird.

b) virilisierender ICT

Bei allen Untersuchungen wurden Inkubationen radioaktiver Steroide mit dem Tumorgewebe durchgeführt. GUAL (31) (32) untersuchte auf diese Weise einen virilisierenden ICT bei einem 7 jährigen Jungen.

Die Inkubation von Testosteron-4-C 14 ergab Androstendion, die Inkubation von tritiummarkiertem Pregnenolon führte zu Dehydroepiandrosteron, Androstendion und Testosteron.

Es ergibt sich, dass der Tumor analog dem normalen Hodengewe-



TAFEL 11

Schema der testiculären Steroidbiosynthese

(A = C 21-Desmolase; B = 17 α -Hydroxylase; C = 3 β -Hydroxydehydrogenase; D = Δ 5, Δ 4-Isomerase; E = 20 α -Hydroxydehydrogenase; F = C 19-Desmolase; G = Ringreduktase; H = 17 β -Hydroxydehydrogenase; I = 16 α -Hydroxylase).

webe Androstendion und Testosteron synthetisieren kann. Der Syntheseweg scheint dabei -wie die Pregnenoloninkubation zeigt- auch über das 17 α -Hydroxypregnenolon und das Dehydroepiandrosteron zu gehen. Es konnte kein Anhaltspunkt für eine 11 β -Hydroxylierung gefunden werden. Dabei ist allerdings zu berücksichtigen, dass eine evtl. vorhandene 11 β -Hydroxylaseaktivität durch die angewandten Methoden verloren gehen kann. Wie Biosyntheseuntersuchungen an der Maus ergeben (43), können die Enzymkonzentrationen aber auch von Tumor zu Tumor verschieden sein, so dass eine 11 β -Hydroxylase zwar vorhanden, ihre Konzentration

aber minimal sein kann. Gegenüber dem normalen Hoden zeigt sich in diesem Fall nur ein quantitativer Unterschied.

Ebenfalls keine qualitativen Unterschiede zur normalen Biosynthese ergaben Untersuchungen von MARTIN (51). Auch hier ergaben sich nach der Inkubation Testosteron, Androstendion und Dehydroepiandrosteron.

Andere Ergebnisse erhielt als erster SAVARD (65). Sie wurden dann später von SMITH und BREUER (70) bestätigt. Schon aus den Hormonwerten im Urin konnte hier der Schluss gezogen werden, dass der Tumor Testosteron und Androstendion produziert und diese Steroide für die Virilisation verantwortlich sind, dass aber auch eine 11 β -Hydroxylaseaktivität vorhanden sein muss. Die Inkubationsexperimente beweisen dies.

Bei der Inkubation von Azetat-1-C 14 mit dem Tumorgewebe konnten Dehydroepiandrosteron (0,0004 %), 17 α -Hydroxyprogesteron, Androstendion (0,065 %), Testosteron (0,003 %) und daneben auch 11 β -Hydroxyandrostendion (0,035 %) und Adrenosteron festgestellt werden.

Die Inkubation von Testosteron-4-C 14 ergab Androstendion (5,0 %), 11 β -Hydroxytestosteron (0,8 %), 11 β -Hydroxyandrostendion (1,7 %) und in kleinen Mengen Adrenosteron (0,05 %).

Die Inkubation von Progesteron-4-C 14 ergab 17 α -Hydroxyprogesteron (32,6 %), Androstendion (8,6 %), Testosteron (3,1 %) und 11 β -Hydroxyandrostendion.

Die Inkubation von Cholesterin-4-C 14 ergab keine nachweisbare Umwandlung in Steroide.

Bei der Azetatinkubation war analog zu den Urinwerten (Ätiocholanolon und Androsteron = 4,4 mg/die; C 1903 Verbindungen = 2,2 mg/die) eine Anhäufung des radioaktiven C 14 bei Androstendion und Testosteron (insgesamt 0,07 %) festzustellen, während die Radioaktivität des 11 β -Hydroxyandrostendions und des Androsterons nur etwa halb so gross war (0,04 %). Das Androstendion zeigte die grösste Radioaktivität, wurde also -im Gegensatz zum normalen Hoden- am stärksten gebildet. Auffällig ist ferner, dass fast kein Progesteron nach-

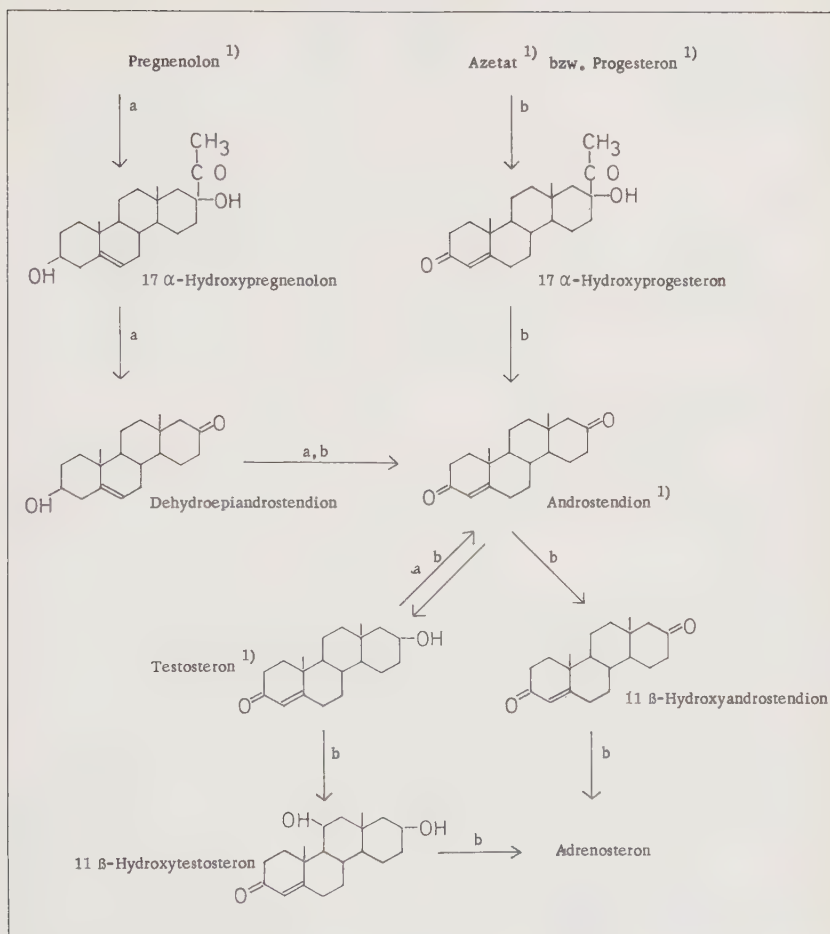
gewiesen werden konnte, wohl aber das 17α -Hydroxyprogesteron. Dies bedeutet wahrscheinlich nicht, dass Progesteron vom Tumor nicht gebildet wird, es dürfte vielmehr ein äusserst rascher Umsatz vorliegen. Die Androgenproduktion kann auch bevorzugt über das Pregnenolon laufen, das zwar nicht nachgewiesen werden konnte, wofür aber der Nachweis von geringen Mengen an Dehydroepiandrosteron spricht. Das 17α -Hydroxyprogesteron könnte dann aus dem 17α -Hydroxypregnenolon gebildet werden.

Auch bei der Testosteroninkubation war das Androstendion das Hauptprodukt, das vom Tumor gebildet wurde. Hier wurde auch das Testosteron von der 11β -Hydroxylase als Substrat verwendet, daneben auch -analog wie bei der Azetatinkubation- auch das Androstendion. Die 11β -Hydroxylase scheint hierbei im Gegensatz zur Azetatinkubation wesentlich aktiver zu sein. Die 11β -Hydroxyderivate wiesen hier 7,6 % des zugesetzten Testosterons auf. Da bei dieser Inkubation auch Androsteron nachgewiesen werden konnte, muss auch -zumindest im Plasma- eine 11 -Hydroxydehydrogenase vorhanden sein.

Die 11β -Hydroxylierung trat auch bei der Progesteroninkubation an den C 19-Steroiden auf, eine 11β -Hydroxylierung von C 21-Steroiden konnte dagegen nicht nachgewiesen werden! Die 11β -Hydroxylase scheint also hier eine gewisse Substratspezifität zu zeigen.

In Figur 10 sind nun die Ergebnisse mehrerer Biosyntheseuntersuchungen bei virilisierenden ICT zusammengefasst. Es ergibt sich, dass in allen Fällen die Bildung von Androstendion und Testosteron gesichert erscheint und im Gegensatz zum normalen Hodengewebe das Androstendion in wesentlich grösserer Konzentration vorliegt als das Testosteron. Die bei den verschiedenen Untersuchungen erhaltenen weiteren Steroidmetaboliten sind in Tafel 12 zusammengestellt. Es ergibt sich, dass auch 17α -Hydroxypregnenolon, Dehydroepiandrosteron, Progesteron und 17α -Hydroxyprogesteron in einigen Fällen nachgewiesen werden konnten. Während in keinem Fall eine 16α - oder 6β -Hydroxylierung festgestellt werden konnte, konnten SAVARD, SMITH und LIPSETT (50) (65) (70) eine 11β -Hydroxylierung von C 19 Steroiden zeigen. Eine vergleichende Übersicht über die verschiedenen Hydroxylasen dieser Tumoren gibt Tafel 13.

Hinsichtlich der 11β -Hydroxylierung scheint sich also der ICT vom adulten und fetalen normalen Hoden zu unterscheiden. Ob dies aber



FIGUR 10

Biosyntheschema bei verschiedenen virilisierenden ICT

(a = Biosyntheseweg bei GUAL und MARTIN (31) (51); b = Biosyntheseweg bei SAVARD (65); 1) = Ausgangsstoff bei der Inkubation).

	virilisierender ICT						feminisierender ICT	
	SAVARD 1960 (65)	GUAL 1962 (31)	MARTIN 1962 (51)	SMITH 1964 (70)	LIPSETT 1966 (50)	PIEREPOINT 1965 (59)		
17 α -Hydroxypregnenolon	+	+	-	-	-	+		
Progesteron	+	-	-	-	-	+		
17 α -Hydroxyprogesteron	+	-	-	+	-	+		
Dehydroepiandrosteron	+	+	+	-	+	+		
Androstendion	+	+	+	+	+	+		
Testosteron	+	+	+	+	+	+		
11 β -Hydroxyderivate von C 19 Steroiden	+	-	-	+	+	-		
11 β -Hydroxyderivate von C 21 Steroiden	-	-	-	+	-	-		
6 β -Hydroxyderivate von C 19 Steroiden	-	-	-	-	-	+		
16 α -Hydroxyderivate von C 21 Steroiden	-	-	-	-	-	+		
Östron	-	-	-	-	-	-		
Östriol	-	-	-	-	-	+		
Östradiol-17 β	-	-	-	-	-	+		

TAFEL 12

Übersicht über die bei verschiedenen Biosyntheseuntersuchungen nachgewiesenen Steroide virilisierender und feminisierender ICT

	fetaler Hoden	adulter Hoden	virilisierender ICT	feminisierender ICT
11 β -Hydroxylase	-	-	+	-
21-Hydroxylase	+	-	-	-
17 α -Hydroxylase	+	+	+	(+)
16 α -Hydroxylase für C 19 Steroide	+	+	-	-
16 α -Hydroxylase für C 21 Steroide	+	+	-	+
6 β -Hydroxylase	-	+	-	+

TAFEL 13

Hydroxylaseaktivitäten bei verschiedenen Hoden und beim ICT

ein tatsächlicher qualitativer Unterschied ist, ist nicht gesichert, da eine 11 β -Hydroxylase in normalerweise nicht nachweisbarer Konzentration auch im normalen Hoden vorliegen könnte. Bei der Entstehung des Tumors könnte sich also die Konzentration des Enzyms erhöhen, was zu der Annahme beitragen würde, dass solche Tumoren keine neuen Enzymsysteme bilden. Enzyme sind ja genetisch fixiert. Ein analoges Problem dürfte sich auch für die 21-Hydroxylase ergeben, die im fetalen Hoden von ACEVEDO (1) nachgewiesen werden konnte und von SMITH und BREUER (70) auch beim ICT durch die Bildung von 11 β -Hydroxyderivaten von C 21 Steroiden gezeigt werden konnte. Im Fall der 21-Hydroxylase könnte aber auch das Vorliegen von Nebennierenrindenzellen im Hoden eine Rolle spielen, die dann auch andere Enzymsysteme aufweisen könnten.

Die 11 β -Hydroxylierung wirft also auch die Frage nach einer Abstammung des Tumors von akzessorischen Nebennierenrindenzellen auf. Wie im nächsten Kapitel gezeigt werden wird, ist diese Annahme unwahrscheinlich. So bleibt z.B. eine Antwort des Tumors auf eine ACTH-Stimulierung oder eine Cortisonsuppression aus. Auch konnten hier hi-

stologisch Reinke'sche Kristalloide festgestellt werden, was allerdings nur einen Hinweis auf einen Leydigzellursprung geben kann.

c) feminisierender ICT

Bis heute liegen nur wenige Biosyntheseuntersuchungen vor. Von DOMINGUEZ (18) wurden solche an Mäusen durchgeführt, aber diese Ergebnisse können nicht ohne weiteres auf den Menschen übertragen werden. PIEREPOINT (59) untersuchte die Biosyntheseleistungen eines solchen Tumors bei einem 23 jährigen Patienten.

Es wurden Inkubationen von tritiummarkiertem Pregnenolon und von C 14-markiertem Dehydroepiandrosteron mit dem Tumorgewebe durchgeführt.

Es ergab sich die Bildung von Östriol durch den Tumor! Dieses Östrogen wies jedoch nur eine Tritiummarkierung auf und zeigt somit, dass es nur aus dem Pregnenolon gebildet wird, wobei der Biosyntheseweg offenbar nicht über das Dehydroepiandrosteron und das Östradiol-17 β geht. Die Bildung von Östriol aus Östradiol-17 β durch die 16 α -Hydroxylase scheint hier also nicht der ausschliessliche Weg zu sein. Möglicherweise ist der Vorläufer hier das 16 α -Hydroxyprogesteron, wobei also eine 16 α -Hydroxylase zwar bei C 21 Steroiden, nicht aber beim Östradiol-17 β wirksam zu sein scheint. Wie bei der 11 β -Hydroxylase scheint also ebenfalls eine Substratspezifität vorzuliegen. Das Pregnenolon könnte auch direkt in ein 16 α -Hydroxyderivat übergehen und mit Hilfe der C 19-Desmolase über eine dem Dehydroepiandrosteron ähnliche Verbindung das Östriol entstehen.

Bei den Inkubationen entstand auch Östradiol-17 β . Es wies aber nur eine C 14-Markierung auf, muss also aus dem Dehydroepiandrosteron entstanden sein. Östron wurde dagegen nicht gebildet! Dies stimmt mit den aus dem Urin erhaltenen Ergebnissen anderer Untersuchungen überein. Auch eine sehr rasche Umwandlung wäre denkbar.

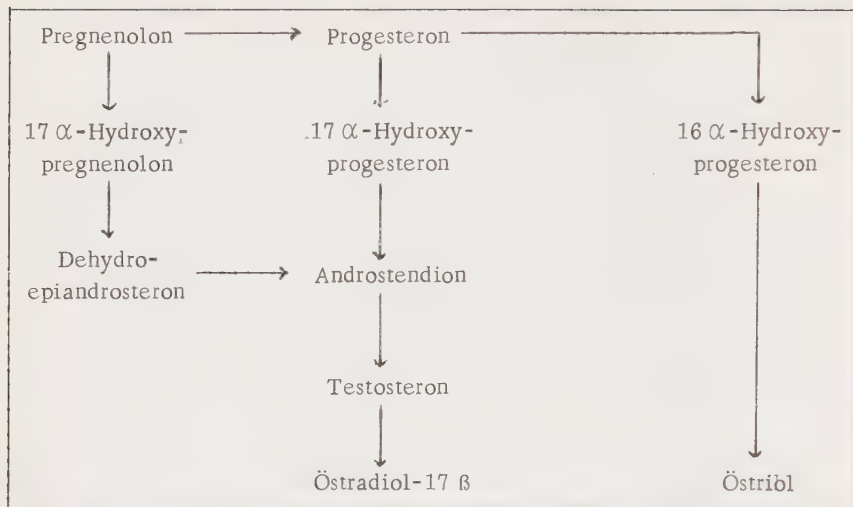
Die Inkubationen zeigten aber noch andere Ergebnisse. Man konnte eine Sulfatierung neutraler Steroide durch den Tumor feststellen. Östrogensulfate entstanden dabei aber nicht! Die Sulfatierung neutraler Steroide ist nun eine Eigenschaft aller endokrinen Gewebe und PAYNE

und MASON (57) konnten diese auch bei phenolischen Steroiden nachweisen. Auch Dehydroepiandrosteron und Testosteron können sulfatiert werden (17). Dabei scheint das Testosteron aus dem Dehydroepiandrosteronsulfat und nicht so sehr aus dem Dehydroepiandrosteron gebildet zu werden. Dies zeigt sich auch bei den Untersuchungen von LIPSETT (50).

In diesem Fall entstanden Pregnenolonsulfat, 17 α -Hydroxypregnenolonsulfat und Dehydroepiandrosteronsulfat. Die Bildung des Dehydroepiandrosteronsulfats erfolgt wahrscheinlich nicht aus dem Dehydroepiandrosteron, sondern aus bereits sulfatierten Vorläufern, also aus 17 α -Hydroxypregnenolonsulfat bzw. Pregnenolonsulfat, da wenn es zur Bildung von tritiummarkiertem Dehydroepiandrosteron gekommen wäre, eine solche Tritiummarkierung auch im Östrodial-17 β zu erwarten wäre.

Diese in vitro Untersuchungen ergeben also auch beim feminisierenden ICT eine Sulfatierung in der Biosynthese, wozu eine Steroidsulfatase notwendig ist (9). Andererseits ergibt sich aus diesen Untersuchungen das mögliche Vorliegen einer 16 α -Hydroxylase, die in ihrer Aktivität die 17 α -Hydroxylase zu übertreffen scheint. Das 16 α -Hydroxyprogesteron wird als wichtige antiandrogene Substanz betrachtet, was eine Erklärung für alle jene Fälle darstellen würde, die zwar eine Feminisierung, aber keine oder nur leicht erhöhte Östrogenwerte aufweisen! Obwohl bei der Biosynthese feminisierender ICT alle erwarteten Zwischenprodukte nachgewiesen werden konnten (siehe Tafel 12), scheint der 16 α -Hydroxylierung hier doch eine besondere Bedeutung zuzukommen, da auch das 16 α -Hydroxyprogesteron in anderen Untersuchungen nachgewiesen werden konnte (21). Dies würde also bedeuten, dass im Vergleich zum normalen Hodenparenchym -bei dem eine 16 α -Hydroxylierung ja nachgewiesen ist (3)- wieder nur ein quantitativer Unterschied in der Biosynthese besteht. Die Bildung von Östrogenen muss also nicht ausschliesslich aus den Androgenen erfolgen. Wie im normalen Hoden konnte hier ausserdem auch eine 6 β -Hydroxylierung von C 19 Steroiden festgestellt werden (21).

Die möglichen Biosyntheseschritte zeigt zusammenfassend Figur 11, ein Vergleich der Hydroxylaseaktivitäten beider ICT-Typen mit dem normalen Hoden ist bereits in Tafel 13 gegeben worden.



FIGUR 11

Mögliche Biosynthesewege zu den Östrogenen beim feminisierenden ICT (59)

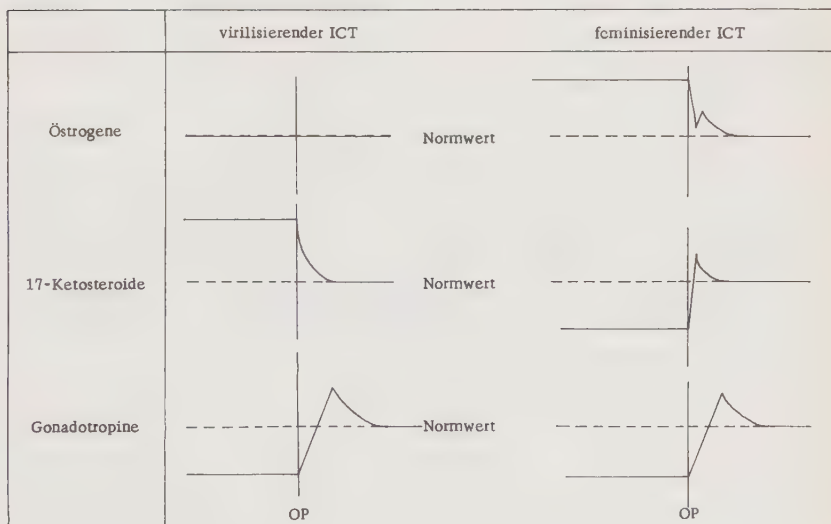
8. Übersicht

Man kann feststellen, dass die Virilisierungserscheinungen beim ICT auf eine verstärkte Androgenproduktion (Androstendion und Testosteron) durch den Tumor zurückzuführen sind. Dies zeigt sich auch an den erhöhten 17-Ketosteroidwerten im Urin, wobei vor allem das Ätiocholanolon und das Androsteron erhöht sind. Sie zeigen auch postoperativ den stärksten Abfall. Die in einigen Fällen auftretende 11 β-Hydroxylierung von C 19 Steroiden ist für die Virilisierung weniger bedeutend, da diese Derivate einmal in geringeren Mengen gebildet werden und zum anderen auch biologisch weit weniger aktiv sind als Testosteron und Androstendion.

Die Feminisierung beim ICT ist auf eine erhöhte Östrogenproduktion durch den Tumor zurückzuführen oder zumindest auf eine Produktion östrogenartiger Substanzen. Eine wesentliche Rolle scheint dabei die 16 α-Hydroxylierung zu spielen. Das 16 α-Hydroxyprogesteron ist ebenfalls eine

anti-androgene Substanz. Unter den klassischen Östrogenen wurden Östradiol-17 β und Östriol erhöht nachgewiesen.

In Figur 12 ist eine schematische Übersicht über das prae- und postoperative Verhalten der Hormone bzw. ihrer Abbauprodukte im Urin gegeben. Eine Diagnosestellung ergibt sich also auf Grund enzymatischer Effekte und nicht so sehr auf Grund der Histologie.



FIGUR 12

Schematische Übersicht über die hormonelle Urinexkretion beim virilisierenden und feminisierenden ICT (17-Hydroxycorticosteroide normal)

Beim malignen ICT liegt ein differenzierterer Fermentsatz vor. Es werden sowohl Androgene als auch Östrogene in erhöhtem Masse vom Tumor produziert. Ob dabei zuerst die Östrogenproduktion gesteigert einsetzt und dann damit die maligne Entartung bedingt, ist nicht gesichert. Im Tierexperiment können zwar ICT durch Östrogengaben induziert werden (28), wobei es zur direkten Wirkung der Östrogene auf die Enzyme kommt (63), auf den Menschen dürfte dies jedoch nicht ohne weiteres übertragbar sein.

III. CORTICOSTEROIDE PRODUZIERENDE HODENTUMOREN

1. Allgemeines

Eine Diagnosestellung wurde erst mit dem Vorliegen modernerer biochemischer Untersuchungsmethoden möglich. Früher wurden diese Tumoren als undifferenzierte Tumoren bezeichnet oder in die Gruppe der ICT eingeordnet. In ihrem histologischen Bild sind sie auch kaum vom ICT zu unterscheiden (6) (37). Das Fehlen von Reinkeschen Kristalloiden kann nicht als spezifisch bezeichnet werden, da diese auch beim ICT in den Leydigzellen nicht immer nachgewiesen werden können.

2. Charakteristika

Das Manifestationsalter liegt zwischen dem 3. und 14. Lebensjahr, sie gehen also vom unreifen Hodengewebe aus. Im allgemeinen treten sie bilateral auf, was einen wichtigen Hinweis für die Diagnose darstellen kann. In ihrer klinischen Symptomatik gleichen sie dem ICT, wenn auch ihre causale Genese verschieden ist. So kommt es auch hier zum "infantilen Herku-

lestyp" mit einer pseudopubertas praecox, Makrogenitosomia, vorausseilen-dem Knochenalter usw.

3. Vorkommen

In vielen Fällen treten diese Tumoren zusammen mit einem congenitalen Adrenogenitalen Syndrom (AGS) auf, das meist mit dem Salz-Verlust-Syndrom einhergeht (19) (29) (37) (66). Auch gleichzeitig mit einem Cushing-Syndrom wurden sie beobachtet, wobei das Cushing-Syndrom auch noch nach der Adrenalektomie entstehen kann (6) (37). Einige anamnestische Beispiele sollen dies verdeutlichen:

14 jähriger Patient (6) (37): Im 7. Lebensjahr kam es zum Einsetzen der pseudopubertas praecox zusammen mit einem Cushing-Syndrom. Es konnte kein Enzymdefekt der Nebennierenrinde festgestellt werden. Nach der Adrenalektomie kam es wieder zur Normalisierung. Mit 11 Jahren trat das Cushing-Syndrom erneut auf, obwohl die Nebenniere entfernt war. Es wurde ein chromophobes Adenom der Hypophyse festgestellt und eine subtotale Hypophysektomie durchgeführt. Erst mit 14 Jahren kam es dann zum Auftreten des Hodentumors und gleichzeitig zum 3. Rezidiv des Cushing-Syndrom.

31 jähriger Patient (29): Mit 4 Jahren kam es zum Einsetzen einer pseudopubertas praecox auf Grund eines AGS. Mit 8 Jahren entwickelte sich ein bilateraler Hodentumor, der im Alter von 19 Jahren entfernt wurde. Seither symptomfrei.

15 jähriger Patient (29): Auf Grund eines AGS kam es im Alter von 5 Jahren zur pseudopubertas praecox. Bis zum 13. Lebensjahr wurde regelmässig eine Cortisonsubstitution durchgeführt. Dann vernachlässigte der Patient die Cortisoneinnahme und es kam sehr rasch zum Auftreten eines bilateralen Hodentumors. Dieser konnte durch erneute Cortisongaben wieder zur Rückbildung gebracht werden, so dass hier allein eine konservative Therapie von Erfolg war.

14 jähriger Patient (66): Im Alter von 3 Monaten erste Erscheinun-

gen im Sinne eines AGS. Mit 2 1/2 Jahren bestand eine ausgeprägte pseudopubertas praecox. Bis zum 14. Lebensjahr kam es zu mehrmaligen Addisonkrisen und dann durch unregelmässige Cortisoneinnahme zum Auftreten eines bilateralen Hodentumors.

3 1/2 jähriger Patient: Auch hier bestand eine pseudopubertas praecox bei gleichzeitigem Hodentumor, der zwar unilateral auftrat, aber Cortison produzierte (5).

Aus diesen Beispielen ist ersichtlich, dass das AGS schon lange vor der Manifestation des Tumors besteht.

4. Ursprung

Allein aus den erwähnten Tatsachen kann man schliessen, dass diese Tumoren von Zellen des Hodens ausgehen, die offenbar Nebennierenrindeneigenschaften besitzen müssen. Es muss also im Hoden akzessorische adrenocorticale Restzellen geben. Die Erklärung für solch ein ektopisches Nebennierenrindengewebe im Hoden liegt im gemeinsamen Ursprung von Leydig- und Nebennierenrindenzellen aus einer embryonalen Stammzelle. Schon 1940 berichtete WILKINS (78) von einer massiven Verdrängung testiculären Gewebes durch aberrierendes Nebennierenrindengewebe bei einem Patienten mit AGS. Man schätzt heute, dass in 7-14 % ein solches Restgewebe im Hoden vorliegt (67), was nicht bedeutet, dass es deshalb in jedem Fall zu einem Hodentumor kommen muss.

Die pathophysiologischen Verhältnisse zeigen, dass diese Zellen einer Stimulation bedürfen, um endokrin tätig zu werden. So kann man feststellen, dass in allen Fällen (entweder durch den Cortisonmangel oder auch durch einen Hypophysenvorderlappentumor) zuerst ein erhöhter ACTH-Spiegel vorlag und erst dann die Bildung des Hodentumors erfolgte.

Die mangelhafte Cortisonproduktion liegt in der Natur des AGS, bei dem es sich ja meist um einen angeborenen C 21-Block handelt. Die Biosynthese der NNR wird dadurch auf die Seite der Androgene verschoben. Letzteres bewirkt eine erhöhte 17-Ketosteroidexkretion, der Cortisonmangel bewirkt den hohen ACTH-Spiegel.

5. Hormonelle Abhängigkeit

a) ACTH

Vor der Tumorentfernung führen exogene Gaben von ACTH zu einem Anstieg der 17-Ketosteroide und der 17-Hydroxycorticosteroide im Urin, ferner zu einer Zunahme der 17 α -Hydroxyprogesteronproduktion (siehe später). Auch ein schnelleres Tumorwachstum ist zu verzeichnen. Dass der weitere Anstieg der 17-Ketosteroide zum grossen Teil den Hodentumor als Ursache haben muss, zeigt sich im postoperativen Abfall dieser Werte (vergleiche Tafel 14).

Die ACTH-Abhängigkeit, die bei solchen Tumoren zu bestehen scheint, liefert einen weiteren Hinweis auf ihre Herkunft, denn dieses Verhalten ist nur möglich, wenn sich die Tumorzellen ähnlich den Nebennierenrindenzellen verhalten. Diskutieren könnte man auch, ob Leydigzellen, die ja normalerweise nicht auf ACTH reagieren, im Rahmen der veränderten endokrinen Lage umgewandelt werden und sich dann nebennierenrindenähnlich verhalten.

b) Cortison

Bei der Zuführung von exogenem Cortison (z.B. 9 α -Fluorohydrocortison) kommt es zu einem Unterdrückungseffekt, d.h. zu einer Senkung des ACTH-Spiegels durch das periphere Hormon, zur Abnahme der 17-Ketosteroidexkretion und des Pregnentriolwertes und sogar zur Atrophie des Tumors (29). Auch HEDINGER (38) berichtete über eine Verkleinerung des Tumors nach Cortisongaben. Die frühzeitige adäquate Gabe von Cortison scheint die Bildung solcher Tumoren sogar verhindern zu können (66). Anzumerken ist hier, dass nach einer gewissen Zeit der Tumor autonom werden kann und dann in seiner Steroidproduktion von einer weiteren ACTH-Stimulierung bzw. Cortison-Suppression unabhängig ist (6).

c) Ergebnis

Die ACTH-Abhängigkeit zeigt sich einmal durch die Beziehung zwischen dem Tumorwachstum und dem Anstieg der 17-Ketosteroide

im Urin, ferner durch den postoperativen Abfall dieser 17-Ketosteroidexkretion, durch den Unterdrückungseffekt mit Cortison und zum anderen auch durch die ACTH-Stimulierung selbst. Da Leydigzellen nicht auf ACTH reagieren, dürfte es sich also um Hodentumoren mit adrenocorticalen Restzellen handeln.

6. Hormonausscheidung

a) Benigne Tumoren

aa) 17-Ketosteroide

Bei der Untersuchung der Urinexkretion ist die Bestimmung der 17-Ketosteroide hier nicht so entscheidend wie die Möglichkeit der ACTH-Stimulierung und der Cortison-Suppression. Der erhöhte 17-Ketosteroidwert allein ist für die Diagnose ohne grössere Bedeutung, da er auch durch das vorliegende AGS bedingt ist und nicht allein durch den Tumor. Allerdings kann in solchen Fällen vom Hodentumor $17\ \alpha$ -Hydroxyprogesteron in grossen Mengen gebildet werden (siehe unten) und dieses dann -wenigstens teilweise- in der Leber in 17-Ketosteroide umgewandelt werden (19). Auf diese Weise kann sich der 17-Ketosteroidwert bei der Entstehung des Tumors weiter erhöhen. Auch die postoperative Abnahme dieses Wertes könnte so erklärt werden und damit auch ein Hinweis für die Abstammung des Tumors erhalten werden. Dass das $17\ \alpha$ -Hydroxyprogesteron tatsächlich in grösseren Mengen von solchen Tumoren produziert wird, zeigt sich in der hohen Pregnantriol exkretion, deren Wert postoperativ ebenfalls abfällt. Besonders deutlich wird dies, wenn zuerst eine unilaterale Orchiectomie und dann erst die totale Orchiectomie vorgenommen wird (19) (66): die Urinwerte fallen dann stufenweise ab! (siehe Tafel 14).

Diese Überlegungen stützen die adrenocorticale Abkunft solcher Tumoren also ebenfalls. Eine adrenocorticale Abstammung ist auch bei den von SANDBLOM (64) und STAUBITZ (71) beschriebenen "bilateralen ICT" anzunehmen. Der 17-Ketosteroidwert fiel

nach der Operation zwar ab, war aber immer noch entscheidend erhöht, was den Verdacht auf ein AGS nahelegt (siehe Tafel 14). Einen bilateralen Hodentumor beschrieben auch REZAK und HARDIN (61). Hier betrugen die 17-Ketosteroide 91 mg/die und waren durch die Zunahme von 3 β -Hydroxyverbindungen gekennzeichnet, was wiederum für ein adrenocorticales Gewebe spricht.

bb) 17-Hydroxycorticosteroide

Sie sind im allgemeinen bei diesen Tumoren erhöht (Normalwert des Erwachsenen 2,5 - 6 mg/die). Auf Grund der Pathophysiologie des AGS muss dies auf die Tätigkeit des Hodentumors zurückzuführen sein (wenn exogene Cortisongaben ausgeschlossen sind).

cc) Gonadotropine

Sie sind praeoperativ im allgemeinen erniedrigt (66).

b) Maligne Tumoren

Von ENGEL (23) wird ein unilateraler, maligner Hodentumor bei einem 3 1/2 jährigen Jungen beschrieben. Der Tumor war mit einem Cushing-Syndrom verbunden.

Sowohl die 17-Ketosteroide wie auch die 17-Hydroxycorticosteroide im Urin waren praeoperativ stark erhöht. Postoperativ erfolgt ein Abfall. Nach einem Jahr begannen aber beide wieder anzusteigen und standen dann in Beziehung zum Krankheitsverlauf (siehe Tafel 15).

Nach einem Jahr kam es nämlich zu einem weiteren Tumor in der linken Leiste, der als Metastase des Primärtumors aufgefasst werden kann. Auch im linken Mittelbauch fand sich ein grosser Tumor. Es kam zum Auftreten einer pseudopubertas praecox. Schliesslich erfolgte der exitus durch multiple Metastasen.

Bei der Fraktionierung der 17-Ketosteroide ergab sich, dass Dehydroepiandrosteron mit 4,6 mg/die am stärksten vertreten war, gefolgt von 5 β -Androsteron (2,0 mg/die), 11 β -Hydroxyandrosteron (1,6 mg/die) und 11-Hydroxy-5 β -Androsteron, Androsteron und 11-Keto-5 β -Androsteron. Bei den 17-Hydroxycorticosteroiden lag das Tet-

	17-Ketosteroide mg/die	17-Hydroxycorticoesteroid mg/die	Pregnantriol mg/die	Bemerkungen
DOMINGUEZ (66)	142 1) 79 2a)	18,6 1) abfallend 2)	66,2 1) 15,4 2a)	bilateraler Tumor mit AGS; Alter 14
SCHOEN (19)	13,5 2b)		7,4 2b)	
STAUBITZ (71)	73,9 1) 69,6 2)	-	-	bilateraler ICT (?) Alter 3
SANDBLOM (64)	64 1) 10-20 2)	-	-	bilateraler ICT (?) Alter 4
HAMWI (37)	35,5 1) 8,3 2)	47,9 1) 12,5 2)	-	unilateraler Tumor, einen Cushing bedin- gend; Alter 14
BESCH (6)				
GLENN (29)	69 3) 12	erhöht 3) normal	erhöht 3) normal	bilateraler Tumor mit AGS; Suppres- sionstherapie
ENGEL (23)	18,1 1) 1,2 2)	21,3 1) 1,2 2)	-	bilateraler malign- er Tumor; Alter 3 1/2; Metastasen

T A F E L 14

Urinexkretionswerte bei verschiedenen corticosteroidproduzierenden Hodentumoren

1) = präoperativer Wert; 2) = postoperativer Wert; 3) = Wert nach Suppressionstherapie;

a) = Wert nach einseitiger Orchiektomie; b) = Wert nach totaler Orchiektomie

	praeoperativer Wert	postoperativer Wert	Metastase Leiste	multiple Metastasen
17-Ketosteroide	18,1	1,2	4,6	15,8
17-Hydroxycorticosteroide	21,3	1,2	5,2	9,0

TAFEL 15

17-Ketosteroid- und 17-Hydroxycorticosteroidwerte in mg/die bei einem malignen Corticosteroid produzierenden Hodentumor eines 3 1/2 jährigen Jungen (23)

rahydrocortison mit 8,6 mg/die an der Spitze. Besonders auffallend ist der postoperative Wert mit 0,1 mg/die. Ferner wurden festgestellt Tetrahydrocortisol (6,3 mg/die), Cortisol (0,7 mg/die) und Cortison (0,2 mg/die). Postoperativ ergab sich für das Tetrahydrocortisol ebenfalls ein Wert von 0,1 mg/die, Cortisol war nicht mehr nachweisbar.

Schon durch diese Abbauprodukte im Urin lässt sich feststellen, dass der Tumor sowohl C 19 α 2 wie auch C 19 α 3 und C 21-Steroide produziert. Es ist bekannt, dass die Substanz S (Cortexolon = 11-Desoxy-17 α -Hydroxycorticosteron) und auch 17 α -Hydroxyprogesteron zum 5 β -Androsteron abgebaut werden und dass das 11 β -Hydroxyandrosteron als Vorläufer das 11 β -Hydroxyandrostendion hat. Dehydroepiandrosteron, Androstendion und Testosteron sind Vorläufer des Androsterons bzw. seiner 5 β -Isomeren. Alle diese Steroide müssen also vom Tumor produziert worden sein. Dies wird auch durch den postoperativen Abfall bzw. durch den weiteren Anstieg bei der Metastasenentwicklung bewiesen.

7. Biosyntheseuntersuchungen

Hinweise auf den Ursprung solcher Tumoren ergeben sich auch aus in vitro Untersuchungen der Steroidbiosynthese. Diese müssen wenn diese Tumoren von adrenocorticalen Zellen ausgehen sollen auch ähnlich der Steroidbiosynthese der hyperplastischen Nebennierenrinde sein und damit Cortisol usw. produzieren oder -im Falle einer Verbindung solcher Tumoren mit einem AGS- das durch den Enzymdefekt bedingte betreffende pathologische Steroidmuster aufweisen.

a) physiologische Steroidbiosynthese der Nebennierenrinde

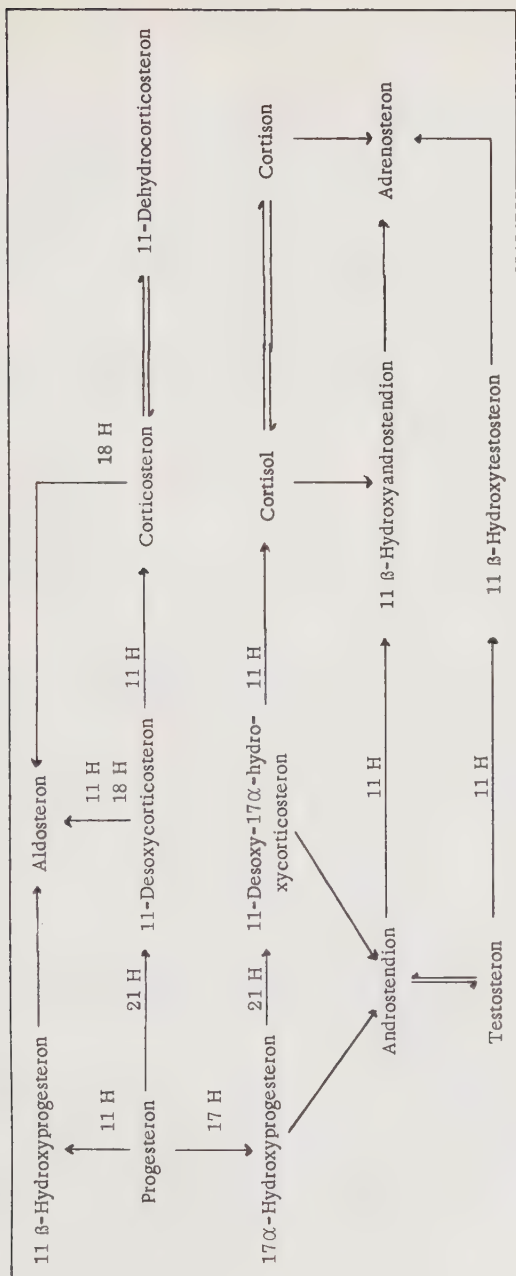
Corticosteroide werden im allgemeinen Biosyntheschema -wie es Figur 14 zeigt- einmal ausgehend vom Progesteron und zum anderen ausgehend vom 17α -Hydroxyprogesteron gebildet. Hierzu ist eine 21-Hydroxylase und eine 11-Hydroxylase notwendig, also Enzyme, die normalerweise zwar für die Nebennierenrinde, nicht aber für die Steroidbiosynthese des Hodens charakteristisch sind.

Die Wirkung des übergeordneten Hormons ACTH setzt bereits bei der Bildung des Pregnenolons ein, wodurch insgesamt eine Steigerung der adrenocorticalen Steroidproduktion erreicht werden kann. Es stimuliert ferner die Bildung von Dehydroepiandrosteron (45).

b) Tumor und AGS

DOMINGUEZ (19) untersuchte die Biosyntheseleistungen eines Hodentumors, der zusammen mit einem AGS auftrat.

Bei der Inkubation von Progesteron-4-C 14 mit dem Tumorgewebe ergab sich vor allem 17α -Hydroxyprogesteron. 34 % der Gesamtradioaktivität konnte in dieser Fraktion nachgewiesen werden. Es ergaben sich ferner 6 β -Hydroxyprogesteron und eine kleine Menge an 11-Desoxycorticosteron. Ferner ergab sich das Δ^4 -Pregnen-20 α , 17α diol-2-on, Androstendion und Testoste-



FIGUR 14

Biosyntheschema der Nebennierenrindenhormone (54); H = Hydroxylase

ron konnten nur in kleinsten Mengen nachgewiesen werden. 40 % des Progesterons wurden nicht verändert.

Die Inkubation von 17 α -Hydroxyprogesteron-4-C 14 war nicht so aktiv. 85 % blieben überhaupt unverändert. Gebildet wurde das Δ 4-Pregnen-17 α , 20 α diol-3-on und in geringem Masse Androstendion. In geringem Umfang traten unbekannte nicht identifizierbare Steroidgruppen auf (1,6 %).

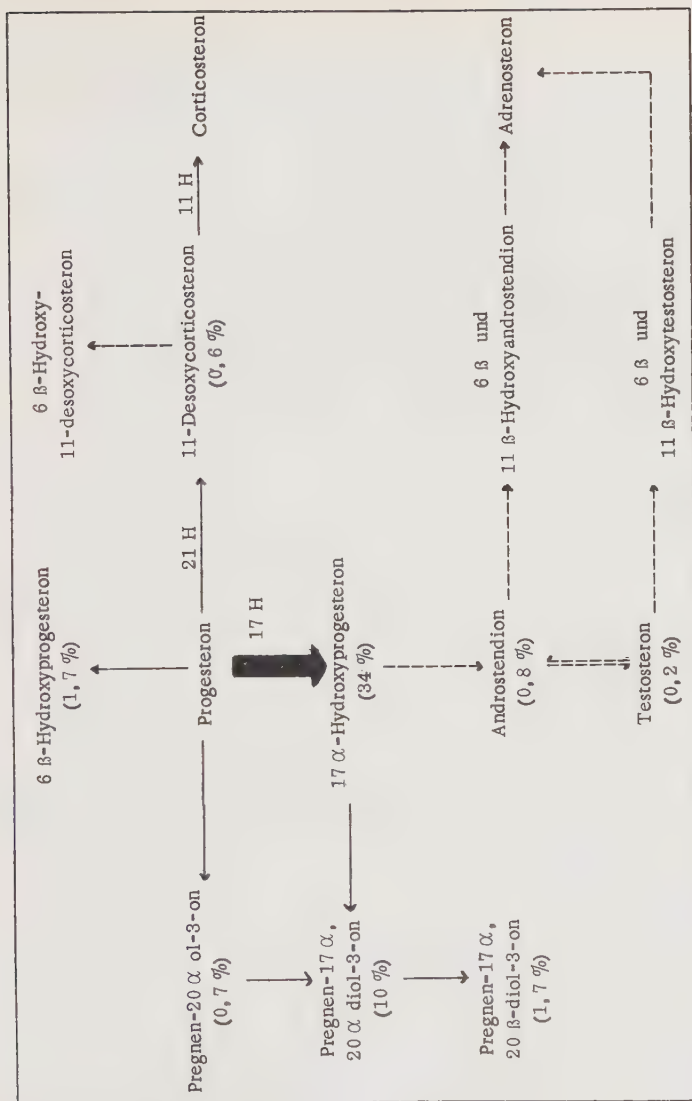
Eine Inkubation von 11-Desoxycorticosteron-21-C 14 ergab dann aber doch Corticosteron (5,7 %). Ferner entstanden das 6 β -Hydroxy-11-desoxycorticosteron und eine grössere nicht identifizierbare Steroidgruppe (11,2 %).

Inkubationen von C 14-markiertem Androstendion und Testosteron ergaben in beiden Fällen Androsteron, 6 β -Hydroxyandrostendion, 6 β -Hydroxytestosteron, 11 β -Hydroxyandrostendion und 11 β -Hydroxytestosteron. Die unbekannten Strukturen machten bei der Androstendioninkubation 1,4 %, bei der Testosteroninkubation 2,8 % der Gesamtradioaktivität aus.

Aus diesen Inkubationen ergibt sich das in Figur 15 zusammengestellte Biosyntheschema dieses Hodentumors.

Diese in vitro Experimente zeigen, dass 17 α -Hydroxyprogesteron in grossen Mengen produziert wurde! Das bedeutet, dass der Tumor eine grosse 17 α -Hydroxylaseaktivität besitzen muss. Bereits die Untersuchungen der Urinexkretion der 17-Ketosteroide und des Pregnantriols liessen dies vermuten. Die Ursache dürfte in einer nur geringen Aktivität des seitenkettenabspaltenden Enzyms zu suchen sein. In dieser Hinsicht scheint ein quantitativer Unterschied zum normalen Hodengewebe vorzuliegen. Bei diesem Tumor besteht kein Androgenexzess wie dies beim AGS der Fall ist. Die Androgene stammen also zum grössten Teil nicht aus dem Hodentumor!

Diese Ergebnisse werden auch noch durch Untersuchungen des Venenblutes der vena spermatica erhärtet. Nach einer ACTH-Injektion ergab sich hier ebenfalls das 17 α -Hydroxyprogesteron, dessen Konzentration um so höher war, je grösser die injizierte ACTH-Menge war (19). Nicht nachgewiesen werden konnten An-



FIGUR 15

Biosyntheseschema bei einem bilateralen Hodentumor nach congenitalem AGS (19).
 (gestrichelte Pfeile = nur geringe Enzymaktivität; die Prozentzahlen beziehen sich auf die Gesamtradioaktivität der Progesteroninkubation!)
 H = Hydroxylase.

drostendion und Testosteron. Hierin zeigt sich schliesslich auch, dass der Tumor auf ACTH-Gaben mit einer Steigerung der 17α -Hydroxyprogesteronproduktion antwortet.

Eine 11β -Hydroxylaseaktivität konnte erst nachgewiesen werden, wenn 11 -Desoxycorticosteron als Substrat verwendet wurde. Werden C 19 Steroide als Substrat verwendet, ist diese Enzymaktivität gering. Die Möglichkeit, dass 2 verschiedene Hydroxylasen existieren, muss diskutiert werden. Schon aus den Untersuchungen von SAVARD (65) an einem ICT ergab sich, dass zwar mit dem Androstendion eine 11β -Hydroxylierung erfolgte, nicht aber wenn man vom Progesteron ausging. Dies bedeutet, dass diese 11β -Hydroxylase nur die C 19 Steroide als Substrat verwendete und nicht die C 21 Steroide. Ähnliches trifft auch hier zu. Auch hier lieferten nur Testosteron und Androstendion (wenn auch in geringen Mengen) solche 11 -hydroxylierten Steroide, während das Progesteron nur das 11 -Desoxycorticosteron ergab, also nur eine 21 -Hydroxylierung abgelaufen ist. Verwendete man aber dieses Zwischenprodukt als Substrat, so zeigte sich, dass es nun doch zu einer 11β -Hydroxylierung kommt. Es entsteht Corticosteron. Daraus liesse sich folgern, dass diese 21 -Hydroxylase die Bindungskapazität der C 21-Steroids substrate für eine 11β -Hydroxylase erhöht (19).

Die 21 -Hydroxylaseaktivität scheint bei diesem Tumor ebenfalls nicht sehr gross gewesen zu sein. Nur das Progesteron wurde als Substrat verwendet, nicht dagegen das 17α -Hydroxyprogesteron. So kam es auch nicht zur Bildung von Cortisol etc. Immerhin könnte die 21 -Hydroxylase einen qualitativen Unterschied zum normalen Hodengewebe darstellen.

Als weitere Eigenschaft dieses Tumors zeigt sich das Vorliegen einer 6β -Hydroxylase. Sie verwendet sowohl C 19- wie auch C 21 Steroide als Substrat. Schliesslich konnte der Tumor auch die Ketogruppe in der Stellung 20 in eine Hydroxylgruppe umwandeln (Reduktion der 20 -Ketogruppe).

Der Tumor produziert also kein Cortisol, ist aber in der Lage geringere Mengen an Corticosteron zu synthetisieren. Er weist somit in erster Linie eine grosse 17α -Hydroxylaseaktivität und in geringem Ausmass eine 21 -, 11β - und 6β -Hydroxylaseaktivität auf. Androgene werden nur in geringen Mengen produziert. Diese Ergebnisse lassen eine adrenocorticale Abstammung dieses Tumors im Rahmen des congenitalen AGS vermuten.

c) Tumor und Cushing-Syndrom

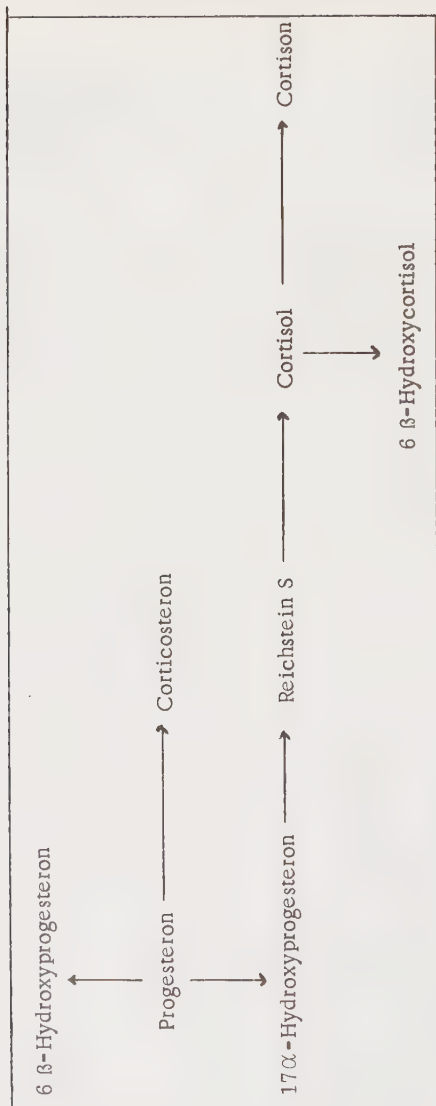
HAMWI und BESCH (6) (37) berichten über einen Fall eines Cushing-Syndroms auf Grund eines solchen Hodentumors. Die Ergebnisse der Inkubationen lassen ebenfalls auf eine adrenocorticale Abkunft des Tumors schliessen.

Die Inkubation von Progesteron-4-C 14 ergab vor allem Cortison (15,55 %), Corticosteron (20,9 %), 17 α -Hydroxyprogesteron (7,9 %), Reichstein-Substanz S (6,07 %), eine unbekannte Substanz (4,8 %) und in geringen Mengen Cortisol (0,022 %), 6 β -Hydroxyprogesteron (0,01 %), Pregnentriol (0,004 %) und 6 β -Hydroxycortisol (0,002 %). 41 % des Progesterons blieben unverändert.

Die Inkubation mit Androstendion-4-C 14 ergab lediglich Testosteron, Adrenosteron, 6 β -Hydroxyandrostendion und 2 nicht identifizierbare Substanzen.

Damit ergibt sich das in Figur 16 dargestellte Biosyntheschema.

Dieser Hodentumor hat offensichtlich eine relativ grosse 21-Hydroxylaseaktivität, wobei im Gegensatz zu DOMINGUEZ (19) sowohl Progesteron wie auch 17 α -Hydroxyprogesteron als Substrat verwendet wurden. Gleichzeitig kommt es durch die vorhandene 11 β -Hydroxylaseaktivität zur Bildung von Corticosteron und Cortisol bzw. Cortison. Der Hodentumor produziert also Cortison! Da nun wesentlich mehr Cortison als Cortisol gebildet wurde, muss die Aktivität der 11 β -Hydroxydehydrogenase gross sein. Andererseits war diese Aktivität nicht nachzuweisen beim Corticosteron, so dass auch hier eine Substratspezifität möglich wäre. Im Gegensatz zu SAVARD (65) und DOMINGUEZ (19) entstehen hier also 11-Ketoverbindungen. Eine 11 β -Hydroxylaseaktivität kann aber nur bei C 21-Steroiden nachgewiesen werden, nicht dagegen beim Androstendion. Hierin liegt wiederum ein Unterschied zu den Untersuchungen von SAVARD und DOMINGUEZ. Die Hypothese zweier verschiedener 11 β -Hydroxylasen scheint durch die von DOMINGUEZ dann doch erhaltene 11 β -Hydroxylierung mit 11-Desoxycorticosteron als Substrat abgeschwächt zu werden. Es ist möglich, dass es sich lediglich um ein Konzentrationsproblem handelt.



FIGUR 16

Biosyntheschema eines Hodentumors, der ein Cushing-Syndrom bedingt (6)

Dass die 17 α -Hydroxyprogesteronmenge nicht so gross ist wie bei dem von DOMINGUEZ beschriebenen Fall, liegt am weiteren Umbau in Cortison. Aber analog ist auch hier die fehlende oder nur geringe Aktivität des seitenkettenabspaltenden Enzyms feststellbar. So bildet der Tumor auch keine 17-Oxosteroidoide wie z.B. Androstendion usw. Dies wird unterstützt von AXELROD und GOLDZIEHER (3), die fordern dass der Seitenkettenabspaltung -nach Einführung der 17 α -Hydroxygruppe- eine Reduktion der 20-Ketogruppe vorausgehen muss. Eine 20 α - oder 20 β -Reduktaseaktivität konnte aber hier nicht festgestellt werden. DOMINGUEZ konnte jedoch kleine Mengen von 17-Oxosteroiden erhalten. Schon bei der Besprechung der Urinexkretion wurde deshalb auf die Möglichkeit der 17-Ketosteroidabstammung aus dem Umbau endogener Substanzen in der Leber hingewiesen. Auch das nicht tumoröse Hodengewebe muss in Betracht gezogen werden.

Man kann also feststellen, dass dieser bilaterale Hodentumor Cortison produzierte und neben der 21-Hydroxylaseaktivität eine 11 β -, 17 α - und 6 β -Hydroxylase enthält. Das Cortison kann für das sich entwickelnde Cushing-Syndrom verantwortlich gemacht werden, da die Nebennierenrinde subtotal bereits entfernt wurde und das Bild des Cushing-Syndroms nach der Orchiektomie zurückging. Zudem kann dadurch auch die Abstammung des Tumors von akzessorischen Nebennierenrindenzellen gefordert werden, da er sich in seiner hormonellen Aktivität nicht wie testiculäres Gewebe, sondern ähnlich dem Nebennierenrindengewebe verhält.

BESCH (5) untersuchte bei einem 3 1/2 jährigen Jungen mit einem bilateralen Tumor ebenfalls die Biosyntheseleistungen. Obwohl als virilisierender ICT histologisch diagnostiziert, konnte bei der Inkubation von radioaktivem Progesteron Cortisol und Cortison nachgewiesen werden. Damit erscheint auch hier die Abstammung von akzessorischen Nebennierenrindenzellen wahrscheinlich.

Auch in dem von ENGEL (23) berichteten Fall eines malignen Tumors, der in diese Gruppe zu gehören scheint, liegen in vitro Untersuchungen vor.

Die Inkubation von radioaktivem Azetat mit dem Tumorgewebe ergab vor allem Cortisol (0,29 %), ferner 11 β -Hydroxyandrostendion (0,078 %), Dehydroepiandrosteron (0,061 %), 17 α -

Hydroxypregnenolon (0,042 %), Pregnenolon (0,041 %), Androstendion (0,022 %) und 17 α -Hydroxyprogesteron (0,016 %). Nicht nachgewiesen werden konnten Progesteron und Corticosteron!

Damit ergibt sich das in Figur 17 dargestellte Biosyntheseschema.

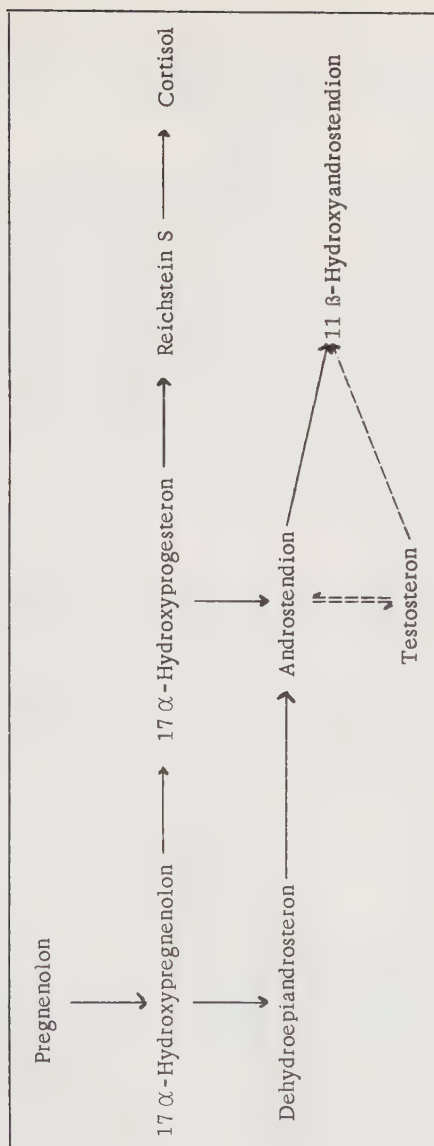
Analog zu DOMINGUEZ (19), aber im Gegensatz zu BESCH (6), kann hier eine schwache aber fassbare Aktivität des seitenkettenabspaltenden Enzyms festgestellt werden. Auffällig ist, dass in diesem Fall kein Progesteron nachweisbar ist. Dass 17 α -Hydroxyprogesteron entsteht aus dem 17 α -Hydroxypregnenolon. Es liegt hier in relativ kleinen Mengen vor, da es grösstenteils in Cortisol und in geringem Ausmass auch in Androstendion umgebaut wird.

Der Tumor besitzt also eine relativ grosse 21-Hydroxylaseaktivität, da Cortisol prozentual den grössten Anteil an der Gesamtradioaktivität ausmacht. Dies steht im Einklang mit den Untersuchungen von BESCH. Allerdings wird hier nur das 17 α -Hydroxyprogesteron als Substrat verwendet, da kein Corticosteron gebildet wird. Bei DOMINGUEZ ist dies genau umgekehrt.

Hinsichtlich der 11 β -Hydroxylaseaktivität gleicht der Tumor demjenigen von DOMINGUEZ. Hier wie dort ist die Aktivität sowohl bei C 21- als auch bei C 19-Steroiden festzustellen. BESCH konnte dagegen eine 11 β -Hydroxylaseaktivität nur bei C 21 Steroiden zeigen. Im Gegensatz zu den Untersuchungen von BESCH und DOMINGUEZ konnte ENGEL hier keine 6 β -Hydroxylaseaktivität nachweisen.

Der Tumor besitzt als Enzyme also alle 3 Hydroxylasen, das seitenkettenabspaltende Enzym in geringerer Aktivität, eine Isomerase und die 3 β -Hydroxydehydrogenase. Insgesamt gleicht der Tumor in seiner Biosyntheseleistung eher demjenigen von BESCH. In beiden Fällen lag ein durch den Tumor bedingtes Cushing-Syndrom vor.

Nach diesen Ergebnissen zu urteilen, dürfte dieser unilaterale maligne Tumor seinen Ursprung ebenfalls in akzessorischen Nebennierenrindenzellen des Hodens haben. Eine Metastase eines adrenocorticalen Tumors scheidet sicher aus, da nach der Orchiektomie eine Nebennierenrindeninsuffizienz auftrat. Die autonome Produktion von Cortisol durch den Tumor war demnach nicht nur ausreichend, um über den feed-back Mechanismus die Hormonproduktion der Nebennierenrinde zu unterdrücken, sie war auch gross genug, ein Cushing-Syndrom auszulösen. So



FIGUR 17

Biosyntheschema eines cortisolproduzierenden malignen Hodentumors, der ebenfalls ein Cushing-Syndrom bedingte (23).

So muss nach der Entfernung des Tumors, diese Insuffizienz momentan manifest werden. Ein AGS wie bei DOMINGUEZ liegt hier nicht vor.

d) Vergleich der einzelnen Biosyntheseuntersuchungen

In Tafel 16 ist eine Übersicht über die bei den verschiedenen Tumoren nachgewiesenen Steroidzwischen- und Endprodukte gegeben. Es ergibt sich hieraus, dass gerade die Bildung von Androgenen gering ist (19) (23) oder dass solche überhaupt nicht nachgewiesen werden können (6). Die Aktivität des seitenkettenabspaltenden Enzyms ist also sehr gering. Hierin unterscheiden sich diese Tumoren vom normalen Hodengewebe, aber auch von einem Nebennierenrindengewebe bei einem AGS oder bei einem Cushing-Syndrom. Dadurch und auch durch eine relativ grosse 17 α -Hydroxylaseaktivität ergibt sich eine Anhäufung von 17 α -Hydroxyprogesteron, besonders wenn dieses nicht weiter in Cortisol umgewandelt wird (19).

In allen Fällen war eine 21-Hydroxylaseaktivität vorhanden, wenn auch nicht -so wie dies physiologisch in der Nebennierenrinde der Fall ist- sowohl Progesteron wie auch 17 α -Hydroxyprogesteron immer als Substrat verwendet wurden. Hodentumoren in der Kombination mit einem Cushing-Syndrom ergaben aber in jedem Fall eine Cortisolproduktion (6) (23). BESCH konnte auch das Corticosteron nachweisen. Im Fall des Hodentumors mit AGS konnte -wie zu erwarten ist- kein Cortisol, aber ebenfalls Corticosteron nachgewiesen werden (19), während dies beim autonomen malignen Tumor gerade umgekehrt war (23). Hier lag überhaupt kein Progesteron vor, sei es, weil es sehr rasch in 17 α -Hydroxyprogesteron umgewandelt wurde oder sei es, weil der Syntheseweg -wie es heute für den Hoden vielfach gefordert wird- ausschliesslich über das 17 α -Hydroxypregnenolon läuft.

Die 11 β -Hydroxylase zeigte verschiedene Aktivitäten. In jedem Fall wurde das 11-Desoxycorticosteron und die Substanz Reichstein S als Substrat verwendet, sofern diese vorhanden waren. Bei DOMINGUEZ (19) musste die Konzentration an 11-Desoxycorticosteron erst erheblich erhöht werden, damit es zur Bildung von Corticosteron kam. Eine 11 β -Hydroxylierung von C 19-Steroiden war möglich, konnte aber nicht in jedem Fall nachgewiesen werden (6). Es scheint hier eine Substratspezifität vorzuliegen.

	DOMINGUEZ (19) SCHOEN (66) 1961	ENGEL (23) 1964	BESCH	
			1962 (6)	1964 (5)
17 α -Hydroxyprogesteron	++	+	+	+
Pregnenolonderivate	+	+	(+)	-
6 β -Hydroxyderivate von C 21-Steroiden	+	-	(+)	-
11-Desoxycorticosteron	+	-	-	-
Corticosteron	+	-	+	-
C 19-Steroide	(+)	(+)	(+)	-
11 β -Hydroxyderivate von C 19-Steroiden	(+)	(+)	-	-
6 β -Hydroxyderivate von C 19-Steroiden	(+)	-	(+)	-
Dehydroepiandrosteron	-	+	-	-
Reichstein S	-	+	+	+
Cortison	-	-	++	-
Cortisol	-	+	(+)	+

TAFEL 16

Übersicht über nachgewiesene Steroide bei Hodentumoren, die sich auf akzessorische adrenocorticale Zellen im Hoden zurückführen lassen

(+) = geringe Konzentration

Eine Zusammenstellung aller auf diese Weise indirekt nachgewiesenen Enzyme bei diesen Hodentumoren mit einer Produktion von Corticosteroiden ist aus Tafel 17 ersichtlich.

	DOMINGUEZ (19) AGS	ENGEL (23) Cushing	BESCH (6) Cushing
17 α -Hydroxylase	++	+	+
21-Hydroxylase	+	+	+
11 β -Hydroxylase für C 21-Steroide	(+)	+	+
11 β -Hydroxylase für C 19-Steroide	(+)	(+)	-
6 β -Hydroxylase	+	-	(+)
C 19-Desmolase	(+) ^x	(+)	(+) ^x
Isomerase	-	+	-
3 β -Hydroxydehydrogenase	-	+	-
20 α -Hydroxydehydrogenase	+	-	-

TAFEL 17

Übersicht über nachgewiesene Enzymsysteme bei Hodentumoren mit einer Produktion von Corticosteroiden

(+) = schwache Aktivität; (+)^x = nachweisbar nur bei der Inkubation von Androstendion

8. Übersicht

Aus den Stimulations- und Suppressionstesten, aus der Urinexkretion und aus den Inkubationsergebnissen lässt sich insgesamt feststellen, dass diese Hodentumoren ihren Ursprung höchstwahrscheinlich in akzessorischen adrenocorticalen Zellen des Hodens haben. Letztere bedürfen aber der Stimulierung durch ACTH, um einen Tumor auszubilden. Das Vorliegen einer 11 β -Hydroxylase und einer 21-Hydroxylase scheint dagegen heute nicht mehr für eine adrenocorticale Abstammung beweisend zu sein. Erstere konnte SAVARD (65) auch im ICT zeigen, letztere wurde im normalen Ratten- und Maushoden nachgewiesen (19). Die Leydigzelle könnte so normalerweise all diese Enzyme enthalten, wobei aber ihre Aktivitäten sich sehr stark voneinander unterscheiden müssten, so dass z.B. eine 21-Hydroxylase zwar vorhanden, in ihrer Konzentration aber so gering ist, dass eine Aktivität nicht nachweisbar ist.

Eine Diagnose solcher Tumoren ist auf alle Fälle nur auf Grund ihrer endokrinen Funktion zu stellen. Die hormonelle Aktivität dieser Hodentumoren kann einmal in einem Cushing-Syndrom resultieren, d.h. analog der Nebennierenrindenhyperplasie sein und zum anderen ähnlich der bei einem AGS sein, wobei dann kein Cortisol gebildet wird. In beiden Fällen spricht dies für eine adrenocorticale Abstammung. Im ersteren Fall gehen die klinischen Symptome nach der Orchiektomie zurück, im zweiten Fall wird keine Änderung erzielt, da sich mit der Orchiektomie der Verlauf der Grundkrankheit nicht ändert. Die Forderung, alle praepubertalen virilisierenden ICT auf solche Tumoren zurückzuführen (29), scheint -wie die Ergebnisse beim ICT zeigen- fraglich.

IV. DISKUSSION

Weitaus die meisten hormonaktiven Hodentumoren haben einen germinativen Ursprung. Sie können aber auch von der Leydigzelle oder von akzessorischen Nebennierenrindenzellen im Hoden ausgehen. Chemisch

gesehen gehören die produzierten Hormone im ersten Fall in die Gruppe der Glykoproteide, im letzten Fall zu den Steroiden. Art und Konzentration der produzierten Hormone bestimmen dabei das klinische Bild.

Unter den germinativen Hodentumoren ist das Seminom hormonell inaktiv. In einigen Fällen kann jedoch eine leicht erhöhte Ausscheidung von hypophysären Gonadotropinen nachgewiesen werden. Hormonell aktiv sind Teratome und vor allem das Chorionepitheliom. Sie produzieren in exzessiven Mengen HCG. Durch positive Schwangerschaftsreaktionen und heute auch durch radioimmunologische Methoden lässt sich das Hormon nachweisen.

Das HCG wird von Trophoplastzellen -wie sie auch in der Plazenta vorhanden sind- gebildet. Dies ist beim Mann aber nur dann denkbar, wenn all diese Tumoren vom Teratom ausgehen. Erst die Metastasen können dann reinen Chorionzellcharakter haben. Die Höhe des Hormonspiegels im Urin liegt beim Chorionepitheliom über 100 000 IE/l, im Metastasenstadium können aber Werte von über 1 Million IE/l erreicht werden, da auch die Metastasen HCG produzieren. So lässt sich aus dem qualitativen Hormonnachweis die Diagnose, aus dem quantitativen Nachweis auch die Prognose stellen!

Die in einigen Fällen auftretende Gynäkomastie ist für solche Tumoren kein Charakteristikum, da sie auch beim feminisierenden ICT beobachtbar ist. Sie scheint aber ein weiterer Hinweis auf eine infauste Prognose zu sein.

Die Ursache der Gynäkomastie kann nicht in einem erhöhten Gonadotropinspiegel zu suchen sein, da dieser -bedingt durch den hemmenden Effekt des HCG auf die Hypophyse- in allen Fällen erniedrigt ist. Auch die Androgene, die ebenfalls zu einer Gynäkomastie führen können, können in diesen Fällen nicht verursachend wirken. Bewiesen wird dies durch einen erniedrigten oder im unteren Bereich der Norm gelegenen 17-Ketosteroidwert im Urin. Als Ursache hierfür könnte die Verdrängung des restlichen Hodenparenchyms durch den Tumor und die fehlende hypophysäre Stimulation in Frage kommen. Das HCG hätte dann in diesem Fall keine oder eine nur geringe ICSH-artige Wirkung. Schliesslich bleibt bei der Frage nach der Ursache der Gynäkomastie noch die Östrogenausscheidung zu diskutieren. Sie kann bei solchen Tumoren erhöht sein, wobei das Östriol dann meist die grösste Konzentration aufweist, während Östradiol-17 β immer am ge-

ringsten vertreten ist. Die Östrogene können einmal vom Hodenparenchym (Leydigzelle) gebildet werden, zum anderen ist eine solche Bildung aber auch in den Trophoplastzellen des Tumors möglich. Gegen die erste Möglichkeit spricht, dass durch den Tumor nur mehr wenig intaktes Hodenparenchym vorhanden ist und die Androgene relativ niedrig sind, obgleich Östrogen- und Androgenproduktion unabhängig voneinander variieren können.

Da nun aber die Östrogenexkretion nicht in allen Fällen -auch nicht in allen Fällen mit einer Gynäkomastie- erhöht ist, ist noch nach weiteren Faktoren, die eine Gynäkomastie hervorrufen können, zu suchen.

Hier ist ein vom Tumor produziertes Proteohormon zu nennen, nämlich das Plazentalaktogen (HPL). Es besitzt neben der Stimulationswirkung auf die Mamma auch eine luteotrope Aktivität und es ist ein gewisser Synergismus mit dem STH festzustellen, was die Theorie, die das HPL für die Ausbildung einer Gynäkomastie verantwortlich macht, nur stützen kann. Östrogene können so als primäres Stimulans, das HPL als sekundäres Stimulans für die Entstehung einer Gynäkomastie angesehen werden. Auch die in einzelnen Fällen auftretende Laktorrhoe lässt sich hierdurch erklären, da das HPL auch eine laktotrope Wirkung besitzt.

Als Hauptcharakteristikum ist bei diesen sehr schnell metastasierenden Tumoren also die HCG-Produktion anzuführen. Die Prognose ist besonders im Fall des Chorionepithelioms ungünstig, zumal dieser Tumor auch noch äusserst strahlenresistent ist.

Hodentumoren nicht germinativen Ursprungs können verschiedene Androgene, Östrogene und auch Corticosteroide produzieren. Dabei ist zu erörtern, ob diese Hormonproduktion auf einer rein quantitativen oder auch auf einer qualitativen Änderung der physiologischen Steroidbiosynthese des Hodens beruht.

Aufschlüsse erhält man schon aus der Urinexkretion der Steroidabbauprodukte. Als Zeichen einer vermehrten Androgenproduktion durch den Tumor sind die 17-Ketosteroide beim virilisierenden ICT stark erhöht, wobei das Ätiocholanolon und das Androsteron den grössten Anteil ausmachen und auch postoperativ am stärksten abfallen. Dehydroepiandrosteron und C 1903 Verbindungen zeigen dagegen oft keine wesentlichen Schwankungen in prae- und postoperativen Werten. Dies lässt vermuten, dass sie grösstenteils von der Nebennierenrinde abstammen und vom Tumor nicht produziert

werden. Bei anderen Untersuchungen dagegen lässt sich ein starker postoperativer Abfall feststellen. Das bedeutet, dass in diesen Fällen der Tumor die Fähigkeit haben muss, eine 11 β -Hydroxylierung von C 19-Steroiden durchzuführen. Bestätigt wird dies auch durch die in vitro Untersuchungen der Biosynthese.

Eine 11 β -Hydroxylierung ist im normalen Hoden bisher nicht festgestellt worden, wohl aber in der Nebennierenrinde. Dies könnte bedeuten, dass tatsächlich ein qualitativer Unterschied im Fall des Tumors vorliegt. Dies würde ferner bedeuten, dass der Tumor ein neues Enzym, nämlich die 11 β -Hydroxylase erworben hat.

Ein weiterer Unterschied zum normalen Hoden liegt darin, dass im Tumor kein Anhalt für das Vorliegen einer 6 β - und 16 α -Hydroxylase gefunden wird, so wie dies im normalen Hoden der Fall ist.

Für das Auftreten der 11 β -Hydroxylase ergeben sich nun zwei Erklärungen: Der Tumor könnte einmal adrenocorticale Zellen besitzen, was durch eine histologische Untersuchung praktisch nicht nachgewiesen werden kann. Dagegen spricht, dass solche Tumoren immer bilateral auftreten, während in allen oben angeführten Fällen der Tumor unilateral auftritt. Dagegen spricht vor allem aber auch, dass keine Nebennierenrindenhormone vermehrt nachgewiesen werden können (im Urin ist die Ausscheidung von 17-Hydroxycorticosteroiden prae- und postoperativ unverändert normal) und dass eine Stimulierung mit ACTH bzw. eine Suppression mit Cortisonderivaten keine adrenocorticalen Eigenschaften des Tumors erkennen lassen. So bleibt nur die zweite Erklärungsmöglichkeit, dass das Enzym bereits im normalen Hoden vorhanden ist, allerdings in einer verschwindend geringen Konzentration, so dass solche 11 β -hydroxylierte Produkte dem Nachweis entgehen. Nach dieser These müsste umgekehrt der Tumor auch geringste Mengen an 6 β - und 16 α -Hydroxylase enthalten.

Da nun Enzyme genetisch fixiert sind und Tumoren wahrscheinlich keine neuen Enzyme bilden, dürfte es sich also um ein enzymatisches Konzentrationsproblem handeln. Die Enzymaktivitäten können so von Tumor zu Tumor verschieden sein, aber auch vom fetalen Hoden zum normalen Hoden variieren. Beim malignen ICT sind die Enzymaktivitäten gesteigert, d.h. es liegt ein differenzierterer wirksamer Fermentsatz vor und so werden Androgene wie auch Östrogene gleichzeitig vermehrt gebildet. Neben der verschiedenen Konzentration der Enzyme scheint innerhalb einer Enzymgruppe auch eine gewisse Substratspezifität möglich, so dass eine 11 β -Hydroxy-

lase zwar C 19-Steroide, nicht aber C 21-Steroide als Substrat benützen kann.

Andere Verhältnisse können für die 21-Hydroxylase gelten. Obwohl sie im fetalen Hoden nachgewiesen ist, könnte es sich doch um ein typisches Nebennierenrindenenzym handeln, so dass sie im Hoden nur dann auftreten würde, wenn dieser akzessorische adrenocorticale Zellen enthält. Diese könnten auch die Ursache für den Nachweis der 21-Hydroxylase im fetalen Hoden darstellen.

Die Virilisierung wird also durch eine tumorbedingte vermehrte Androgenproduktion hervorgerufen. Dabei wird im Gegensatz zum normalen Hoden wesentlich mehr Androstendion als Testosteron produziert. Es besteht auch die Möglichkeit, dass der Tumor aus Steroidvorläufern im Blut diese Androgene aufbauen kann. Der Steroidbiosyntheseweg ist analog dem im normalen Hoden, wobei sowohl der Weg über das Dehydroepiandrosteron -das zusammen mit dem Dehydroepiandrosteronsulfat oft stark erhöht sein kann- als auch über das 17α -Hydroxyprogesteron möglich ist. Das Testosteron lässt sich auch im Plasma erhöht nachweisen.

Man kann also feststellen, dass es sich beim virilisierenden ICT wohl um keine qualitative Änderung in der Steroidbiosynthese handelt. Das gleiche gilt auch für den feminisierenden ICT.

In den meisten Fällen sind hier die Östrogene erhöht. Dort wo dies nicht der Fall ist oder nur eine ganz geringe Erhöhung vorliegt, muss das Vorliegen östrogenartiger Substanzen erwogen werden, da es auch in diesen Fällen zur Ausbildung einer Gynäkomastie und den übrigen Symptomen der Verweiblichung kommt. Bewiesen wird dies durch die in vitro Untersuchungen der Biosynthese solcher Tumoren, bei der in allen Fällen nicht identifizierbare phenolische Produkte nachgewiesen werden können. Gestützt wird diese Hypothese auch dadurch, dass nach der Operation die Gynäkomastie sich wieder langsam zurückbildet (im Gegensatz zu den Virilisierungserscheinungen beim praepubertalen ICT). Zu erwähnen ist hier noch, dass neben einer 6β -Hydroxylase auch eine 16α -Hydroxylase für C 21-Steroide festgestellt werden kann, so dass auch das 16α -Hydroxyprogesteron als eine anti-androgen wirksame Substanz in Beziehung zur Gynäkomastieentstehung stehen kann. Androgene als Ursache kommen kaum in Betracht. Sie sind nicht erhöht. Eine erhöhte Östrogenausscheidung muss auch nicht mit einer erhöhten Androgenausscheidung gekoppelt sein!

Bei den 3 klassischen Östrogenen ist das Östradiol- 17β und vor allem

auch das Östriol erhöht, während das Östron normal ist und auch vom Tumor nicht produziert zu werden scheint. Das Östriol kann direkt aus dem Pregnenolon über eine 16 α -Hydroxylierung gebildet werden, so dass der Weg über das Dehydroepiandrosteron und das Östradiol-17 β nicht der einzige zu sein scheint. Das Östradiol-17 β dagegen entsteht aus dem Dehydroepiandrosteron.

Es dürfte sich also auch beim feminisierenden ICT nur wieder um einen quantitativen Unterschied gegenüber dem normalen Hodengewebe handeln. Anzumerken ist noch, dass bei den einzelnen Biosyntheseschritten hier -wie auch im normalen Hoden- eine Sulfatierung neutraler Steroide auftritt. Das Testosteron, das seinerseits ebenfalls sulfatiert werden kann, entsteht so weniger aus dem Dehydroepiandrosteron, sondern vielmehr aus dem Dehydroepiandrosteronsulfat. Es liegt also ein direkter Umsatz von sulfatierten Zwischenstufen vor. Schliesslich ist noch festzustellen, dass die vermehrte Östrogen- bzw. Androgenproduktion die Sekretion der hypophysären Gonadotropine hemmt und dass umgekehrt die Hormonproduktion in der Regel nicht durch Gonadotropine beeinflusst werden kann.

Eine Sonderform stellen jene Hodentumoren dar, bei denen man auf Grund ihrer charakteristischen Hormonproduktion annehmen muss, dass sie von akzessorischen Nebennierenrindenzellen im Hoden abstammen. Solche Tumoren zeigen aber wenigstens anfangs eine Abhängigkeit von ACTH- und Cortisongaben. ACTH führt zu einem schnelleren Tumorstadium und zu einer verstärkten Hormonproduktion, Cortisonderivate bewirken das Gegenteil. Frühzeitig und in ausreichendem Masse regelmässig gegebene Cortisondosen können den Tumor zur völligen Rückbildung bringen!

Die im Hoden vorhandenen adrenocorticalen Zellen bedürfen, damit es zur Ausbildung eines bilateralen Tumors kommt, einer Stimulierung durch eine erhöhte ACTH-Produktion. Auf diese Weise kann der Tumor zu einem ausgeprägten Cushing-Syndrom führen, er kann aber auch im Rahmen eines AGS auftreten. In beiden Fällen liegt vorher eine erhöhte ACTH-Produktion vor. Der Tumor kann evtl. soviel Cortison produzieren, dass nach der Orchiektomie eine momentane Nebennierenrindeninsuffizienz auftreten kann. Die zweifellos vorhandene 21-Hydroxylase konnte bisher beim ICT und beim normalen Hoden nicht nachgewiesen werden, obwohl Leydig- und Nebennierenrindenzellen einen gemeinsamen embryonalen Ursprung haben.

Die Annahme, dass diese Tumoren einmal Hormone im Sinne eines

AGS und zum anderen im Sinne eines Cushing-Syndroms produzieren, erweist sich als richtig. Im ersten Fall zeigt sich aber, dass gerade der Androgenexzess -bedingt durch den 21-Block- vom Tumor nicht ausgeführt wird und dass im Gegenteil nur eine geringe oder überhaupt fehlende Aktivität des seitenkettenabspaltenden Enzyms vorliegt. Der hohe 17-Ketosteroidwert im Urin scheint also allein durch das AGS bedingt. Da dieser Wert aber dennoch postoperativ abnimmt, kann dies nicht der einzige Ursprung sein. Eine Erklärung könnte die hohe 17 α -Hydroxyprogesteronbildung durch den Tumor darstellen. Sie dürfte durch den fehlenden weiteren Umbau in Cortisol bzw. Androgene bedingt sein. 17 α -Hydroxyprogesteron kann in der Leber teilweise zu 17-Ketosteroiden abgebaut werden. Analog zum AGS bildet also der Tumor kein Cortisol, Desoxycorticosteron kann aber in geringen Mengen nachgewiesen werden.

Die durch das auftretende Cushing-Syndrom erwartete Cortisonproduktion durch den Tumor bestätigt sich. Hierbei braucht es aber nicht immer zur Produktion von Corticosteron zu kommen. Die 21-Hydroxylase scheint also einmal das Progesteron und dann wieder nur das 17 α -Hydroxyprogesteron als Substrat zu verwenden. Damit erhält man für die 21-Hydroxylase ein ähnliches Verhalten wie es schon bei der 11 β -Hydroxylase gezeigt werden konnte. Auch hier liegt eine gewisse Substratspezifität der 11 β -Hydroxylase vor, die immer C 21-Steroide, aber C 19-Steroide nur in geringem Umfang als Substrat verwendet.

Solche Tumoren verhalten sich in ihrer Hormonproduktion also einmal wie die Nebennierenrinde beim Cushing-Syndrom und zum anderen wie die Nebennierenrinde beim AGS, allerdings mit einer nur geringen Aktivität des seitenkettenabspaltenden Enzyms. Eine Diskussion quantitativer und qualitativer Unterschiede gegenüber dem normalen Hodengewebe scheint hier deshalb nicht sinnvoll.

Einen gesamten Überblick über alle hormonaktiven Hodentumoren an Hand von statistischen, morphologischen und funktionellen Daten gibt nun noch Tafel 18.

Charakteristika	HORMONAKTIVE HODENTUMOREN				
	germinativer Ursprung		nicht germinativer Ursprung		
	Choriionspitheliom (1 %)	Teratome (40 %) und Embryonal-Carcinom (20 %)	virilistierender ICT (0, 7 %)	feminisierender ICT (0, 5 %)	NNR-ähnliche Tumoren (0, 1 %)
URINEXKRETION:					
HCG	++	+	∅	∅	∅
hypophysäre Gonadotropine	-	-	-	-	-
17 Kerosteroide	n oder (-)	n oder (-)	+	n	+
Östrogene		in ca. 40 % +	n	+	n
17-Hydroxy- corticosteroide	n	n	n	n	+
STEROIDEPRODUKTION					
	Östrogene in ca. 40 %	Östrogene in ca. 40 %	Androstendion, Testosteron, DEA	Östriol, Östradiol, phenolische Produkte	Cortisol, Cortison, Corticosteron
BEMERKUNGEN					
Alter	20 - 35	20 - 35	variabel	25 - 40	3 - 14
Hodenseite	unilateral	unilateral	unilateral	unilateral	bilateral
Malignität	++	+	in 10 %	?	?
klinisches Bild	Gynäkomastie	Gynäkomastie in 10 - 80 %	Pseudopubertas praecox	Feminisierung mit Gynäkomastie	Cushing, Verbindung mit AGS

TAFEL 18

Vergleichende Übersicht hormonaktiver Hodentumoren

(+ = erhöht; - = erniedrigt; (-) = leicht erniedrigt; n = normal; ∅ = negativ)

SCHLUSS

ZUSAMMENFASSUNG

In vorliegender Arbeit wird an Hand der neueren Literatur -umfassend die Jahre 1940 bis 1968- ein Überblick über hormonaktive Hodentumoren gegeben. Dabei werden vor allem die biochemischen Potenzen dieser Tumoren und die hieraus sich ergebenden Möglichkeiten der Differenzierung und Klassifikation hervorgehoben.

Einleitend werden allgemein statistische Angaben über die Häufigkeit gemacht und das Klassifikationsproblem erwähnt. Der Hauptteil der Arbeit behandelt einmal Tumoren mit einer Produktion von Choriongonadotropin, zum anderen Tumoren mit einer Produktion von Steroiden. Dabei ergibt sich:

1. Bei den germinativen Hodentumoren produzieren das Chorionepitheliom und Teratome mit Chorionepitheliomanteil Choriongonadotropin (HCG). Daneben sind das Plazentalaktogen (HPL) und eine dem thyreotropen Hormon (TSH) ähnliche Substanz nachgewiesen. Zusätzlich können in 30 - 40 % im Urin erhöhte Östrogenwerte nachgewiesen werden. Auf die klinische Symptomatik (Gynäkomastie etc.) wird hingewiesen.
2. Interstitielle-Zell-Tumoren (ICT) produzieren Steroide. Es sind dies einmal Androgene wie Androstendion, Testosteron und in einigen Fällen auch 11 β -hydroxylierte C 19-Steroide, zum anderen sind es Östrogene wie Östriol und Östradiol-17 β . Auf die wahrscheinliche Produktion von weiteren östrogenartigen bzw. antiandrogenartigen Substanzen wird hingewiesen. Gegenüber der physiologischen testiculären Steroidbiosynthese liegt nur ein quantitativer Unterschied vor. Das klinische Bild ergibt dementsprechend eine praepubertale Virilisierung oder eine postpubertale Feminisierung des Patienten.
3. Hodentumoren, die von akzessorischen Nebennierenrindenzellen im Hoden ausgehen, produzieren ebenfalls Steroide. Es handelt sich hierbei um Cortisol, Cortison und Corticosteron. Die klinische Symptomatik ist einmal analog einem Cushing-Syndrom, zum anderen können Befunde ähnlich einem Androgenitalem Syndrom (AGS) erhoben werden.

Insgesamt ergibt sich, dass offenbar keine neuen Enzyme entstehen. Die einzelnen Enzymaktivitäten können aber erheblich variieren. Dies gilt vor allem für die verschiedenen Hydroxylasen!

Maligne nicht germinative Hodentumoren weisen einen differenzierteren Fermentsatz auf als die benignen Tumoren. Es besteht Grund zu der Annahme, dass je differenzierter dieser Fermentsatz ist, desto maligner diese Tumoren sind.

Eine exakte Zuordnung der Hodentumoren lässt sich nicht allein auf morphologischer Basis treffen, sondern sollte immer mit der Untersuchung der Biosyntheseleistungen dieser Tumoren verknüpft sein.

LITERATURVERZEICHNIS

- (1) ACEVEDO, H.F., L.R.AXELROD, E.ISHIKAWA, F.TAKAKI:
Studies in fetal metabolism. II. Metabolism of progesteron-4-C 14 and pregnenolone-7-H 3 in human fetal testes.
J.clin.Endocr.23 (1963), 885
- (2) ARDUINO, L.J., M.A.GLUCKSMAN:
Interstitial cell tumor of the testis associated with Klinefelter's syndrome: A case report.
J.Urol.89 (1963), 246
- (3) AXELROD, L.R., J.W.GOLDZIEHER:
Steroid biosynthesis in the testis.
J.clin.Endocr.22 (1962), 431
- (4) BATES, P.L., A.J.WILETS, H.J.COKEYL:
Interstitial cell tumor of the testis: A case report and review of the literature.
J.Urol.71 (1954), 114
- (5) BESCH, P.K., R.D.BARRY, S.MILLER, D.J.WATSON:
Cortisol producing interstitial cell tumor.
J.clin.Endocr.24 (1964), 1339
- (6) BESCH, P.K., D.J.WATSON, R.D.BARRY, G.J.HAMWI, J.MOSTOW, G.GWINUP:
In vitro cortisol biosynthesis by a testicular tumor.
Steroids 1 (1963), 644
- (7) BLOCH, E., B.TISSENBAUM, K.BENIRSCHKE:
The conversion of 4-C 14-progesterone to 17-hydroxyprogesterone, testosterone and androstendion by human fetal testes in vitro.
Biochim.Biophys.Acta 60 (1962), 182
- (8) BOLT, H., K.RITZL:
Periphere Umwandlung von androgenen Hormonen in Östrogene beim Menschen.
Med.Welt 22 (1966), 1240

- (9) BURSTEIN, S., R.I.DORFMAN:
Determination of mammalian steroid sulfatase with 7-
H 3-3 β -hydroxyandrost-5 en - 17 - one sulfate.
J.biol.Chem.238 (1963), 1656
- (10) COLLINS, D.H., R.C.B.PUGH:
The Pathology of Testicular Tumors
(Edinburgh and London: E a. S.Livingstone Ltd., 1965)
- (11) CULP, D.A.: Testicular neoplasms.
J.Urol.70 (1953), 282
- (12) CULP, D.A., R.A.GRAF, H.HASCHEK:
Testicular Tumors.
J.Urol.89 (1963), 843
- (13) DALGAARD, J.B., F.HESSELBERG:
Interstitial cell tumours of the testis. Two cases and
survey.
Acta path.et microbiol.scand.41 (1957), 219
- (14) DANOWSKY, T.S.:
Clinical Endocrinology
(Baltimore: Williams a. Wilkins, 1962)
- (15) DICZFALUSY, E., C.LAURITZEN:
Östrogene beim Menschen
(Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer, 1961)
- (16) DIXON, F.J., R.A.MOORE:
Tumors of the Male Sex Organs. A.F.I.P. Atlas of
Tumor Pathology, VIII, 31 b and 32
(Washington, D.C., 1952)
- (17) DIXON, R., V.VINCENT, N.KASE:
Biosynthesis of steroid sulfates by normal human testis.
Steroids 6 (1965), 757
- (18) DOMINGUEZ, O.V., L.T.SAMUELS, R.A.HUSEBY:
Steroid biosynthesis in induced testicular interstitial
cell tumors of mice.
Ciba Found.Coll.Endocr.1958, 12, p.231

- (19) DOMINGUEZ, O.V.:
Biosynthesis of steroids by testicular tumors complicating congenital adrenocortical hyperplasia.
J.clin.Endocr. 21 (1961), 663
- (20) DORFMAN, R.I., L.T.SAMUELS, R.A.HUSEBY:
Steroid biosynthesis in the interstitial cell tumor of mice.
Ciba Found.Coll.Endocr. 1958, 12, p.111
- (21) DORFMAN, R.I., R.MENON, W.SHARMA, E.FORCHIELLI:
Steroid biosynthesis in normal and pathologic testes.
Proceedings of the 8th Annual Meeting, Mexican Endocrine Society, 1967
- (21a) EDER, M.: Pathologisch-anatomischer Hauptvortrag des Fachgebietes Urologie auf der 85.Tagung der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie in München.
Langenbecks Arch.f.klin.Chir. 322 (1968), 783
- (22) EISENSTADT, H.B., J.L.PETRY:
Testicular interstitial cell tumor with feminization in the adult male.
J.Urol. 78 (1957), 428
- (23) ENGEL, F.L., B.BAGGETT, K.SAVARD, R.I.DORFMAN:
Clinical, morphological and biochemical studies in a malignant testicular tumor.
J.clin.Endocr. 24 (1964), 528
- (24) FERGUSON, J.D.:
Tumors of the testis.
Brit.J.Urol. 34 (1962), 407
- (25) FISHMAN, L.M., U.SARFATY, H.WILSON, M.B.LIPSETT:
The role of the testis in Estrogen production.
Ciba Found.Coll.Endocr. 1967, 16, p.156
- (26) FRANTZ, A.G., M.T.RABKIN, H.FRIESEN:
Human Placental Lactogen in Choriocarcinoma of the male. Measurement by radioimmuno assay.
J.clin.Endocr. 25 (1965), 1136

- (27) FRANTZ, A.G., M.T.RABKIN:
Gonadotrophic Hormon and Estrogens.
J.clin.Invest.44 (1965), 1048
- (28) GARDNER, L.I.:
Hormone production in endocrine Tumors.
Ciba Found.Coll.Endocr.1958, 12, p.143
- (29) GLENN, J.F., W.H.BOYCE:
Adrenogenitalism with testicular adrenal rests simulating
interstitial cell tumor.
J.Urol.89 (1963), 456
- (30) GRIFFITHS, K., J.G.GRANT, W.G.WHYTE:
Steroide biosynthesis in vitro by cryptorchid testes from
a case of testicular feminization.
J.clin.Endocr.23 (1963), 1044
- (31) GUAL, W.B., R.SANCHEZ:
Virilizing interstitial cell tumor in a child. A case re-
port.
J.Dis.Child.100 (1959), 389
- (32) GUAL, W.B., R.SANCHEZ, R.I.DORFMAN, D.ROSENTHAL:
Androgene biosynthesis in a case of interstitial cell tu-
mor.
J.clin.Endocr.22 (1962), 1040
- (33) GUINET, P., G.NOEL, R.MORNEX:
Un case de tumeur du testicule à cellules de Leydig
avec gynécomastie.
Ann.endocrinol.14 (1953), 910
- (34) HAINES, J.S., H.GRABSTALD:
Testicular Tumors.
Arch.Surg.60 (1950), 857
- (35) HAMASHIGE, S., M.A.ASTOR, E.R.ARQUILLA, D.H.vanTHIEL:
Human Chorionic Gonadotropin: A hormone complex.
J.clin.Endocr.27 (1967), 1690

- (36) HAMBURGER, C.:
Gonadotropins, Androgens and Estrogens in malignant tumors of the testis.
Ciba Found.Coll.Endocr.1958, 12, p.58
- (37) HAMWI, G.J., G.GWINUP, J.MOSTOW, P.K.BESCH:
Activation of testicular adrenal rest tissue by prolonged excessiv ACTH production.
J.clin.Endocr.23 (1963), 861
- (38) HEDINGER, C.:
Beidseitige Hodentumoren und kongenitales adrenogenitales Syndrom: Leydig-zellen- oder Nebennierenrindengewebe?
Schweiz.Z.allg.Path.17 (1954), 743
- (39) HEIDEMAN, M.L.:
Transient recurrent gynecomastia after removal of an estrogen-secreting interstitial cell tumor of the testis.
J.clin.Endocr.19 (1959), 1331
- (40) HERRMANN, W.L., F.BUCKNER, A.BASKIN:
Interstitial cell tumor of the testis with gynecomastia.
J.clin.Endocr.18 (1958), 834
- (41) HOBSON, J.R.:
Human Chorionic Gonadotropin excretion of testicular tumors.
Acta Endocr.49 (1965), 337
- (42) HUFFMAN, L.F.:
Interstitial cell tumor of the testicle. Report of a case.
J.Urol.45 (1941), 692
- (43) HUSEBY, R.A.:
Interstitial cell tumor in mice.
Ciba Found.Coll.Endocr.1958, 12
- (44) JOSIMOVICH, J.B., B.L.ATWOOD:
Human Chorionic Gonadotropin. Radioimmuno assays.
Amer.J.Obstet.Gynec.88 (1964), 867

- (45) JULESZ, M., K.KOVACS:
Die Therapie der endokrinen Krankheiten
(Budapest: Akadémiai Kiadó, 1966)
- (46) JUNGCK, E.C., A.M.THRASH, A.P.OHLMACHER, A.M.KNIGHT,
L.Y.DYRENFORTH:
Sexual precocity due to interstitial cell tumor of the
testis: report of two cases.
J.clin.Endocr.17 (1957), 291
- (47) KUROHARA, S.S., F.W.GEORGE, R.F.DYKHUISEN, K.L.LEARY:
Testicular Tumors. Analysis of 196 cases.
Cancer 20 (1967), 1089
- (48) LEWIS, L.G., C.G.STOCKARD:
Feminizing testis tumors.
J.Urol.64 (1950), 518
- (49) LIPSETT, M.B., G.A.SARFATY, H.WILSON, C.W.BARDIN, L.M.
FISHMAN:
Testosterone biosynthesis in a case of interstitial cell
tumor.
J.clin.Invest.45 (1966), 1700
- (50) LIPSETT, M.B., G.A.SARFATY, T.E.DAVIS:
Studies about physiology and pathology of the intersti-
tial cell. Secretion and metabolism.
Recent Progr.Hormone Res.22 (1966), 341
- (51) MARTIN, L.S., F.CANARY, G.BALSAMO:
Virilizing tumor of the testis in a twin.
J.clin.Endocr.22 (1962), 345
- (52) MELICOW, M.M.:
Classification of tumors of testis.
J.Urol.73 (1955), 547
- (53) NEHER, R., F.W.KAHNT:
Steroid transformation in vitro by a testicular tissue in
two cases of testicular feminization.
Acta Endocr.49 (1963), 177

- (54) NOTTER, G., N.E.RANUDD:
The treatment of malignant testicular tumors. A report
of 355 patients.
Acta Radiol.Scand.2 (1964), 273
- (55) ODELL, W.D., D.BATES, M.B.LIPSETT, R.HERTZ:
Increased thyroid function without clinical hyperthyreoi-
dism in patients with choriocarcinoma.
J.clin.Endocr.23 (1963), 658
- (56) OVERZIER, C.:
Die Intersexualität
(Stuttgart: G-Thieme, 1961)
- (57) PAYNE, A.H., M.MASON:
Sulphurylation of estradiol-17 β by extracts of ovary,
corpus luteum, testis and adrenal cortex.
Steroids 5 (1965), 21
- (58) PIERCE, D., F.J.DIXON, P.VERNEY:
In: Hormone Production in Endocrine Tumors.
Ciba Found.Coll.Endocr.1958, 12, p.156
- (59) PIERREPOINT, C.G., K.GRIFFITHS, J.K.GRANT, J.S.S.STEWART:
Neutral steroid sulphation and estrogen biosynthesis in
vitro by a feminizing Leydig cell tumour of the testis.
J.Endocrin.35 (1966), 409
- (60) RAMOS, F., J.RUIZ, I.VALVERDE, F.VIVANCO:
Die diagnostische Bedeutung der Bestimmung von Östro-
genen und Pregnandiol im Urin.
Münch.med.Wschr.110 (1968), 788
- (61) REZAK, P., H.C.HARDIN:
Bilateral interstitial cell tumor of the testicle: Report
of one case observed fourteen years.
J.Urol.74 (1955), 628
- (62) RICHARDSON, J.F., G.H.LEBLANC:
Treatment of testicular tumors: analysis of 195 cases
with 5-year follow-up.
J.Urol.93 (1965), 717

- (63) SAMUELS, L.T., T. UCHIKAWA, R.A. HUSEBY:
Direct and indirect effects of estrogens on the enzymes
of the testis.
Ciba Found. Coll. Endocr. 1967, 16, p. 211
- (64) SANDBLOM, P.:
Precocious sexual development produced by an interstitial
cell tumor of the testis.
Acta Endocr. 1 (1948), 107
- (65) SAVARD, K., R.I. DORFMAN, B. BAGGETT, L.L. FIELDINGS, L.L.
ENGEL, H.T. MCPHEARSON, L.M. LISLER, D.S. JOHNSON, E.C. HAM-
BLEN, F.L. ENGEL:
Clinical, morphological and biochemical studies of an
virilizing tumor in the testis.
J. clin. Invest. 39 (1960), 534
- (66) SCHOEN, R.S., O.V. DOMINGUEZ:
Bilateral tumors of the testis complicating congenital
adrenocortical hyperplasia.
J. clin. Endocr. 21 (1961), 518
- (67) SCHOEN, R.S., L.T. SAMUELS:
Observations on the testicular androgen biosynthesis in
relation to corticotropin and Human Chorionic Gonado-
tropin.
Acta Endocr. 50 (1965), 365
- (68) SHORT, M., J.I. COE:
Malignant interstitial cell tumor of the testis: a case
report.
J. Urol. 89 (1963), 851
- (69) SIEGEL, F., E. FORCHIELLI, R.I. DORFMAN, J. BRODEY, B. PRIER:
Estrogen studies in feminizing dogs with tumors of the
testis.
Endocrinology 80 (1967), 178
- (70) SMITH, E.K., H. BREUER, W. SCHRIEFERS:
Interstitial cell tumors: studies of the biosynthesis in
vitro.
Biochem. J. 93 (1964), 583

- (71) STAUBITZ, W.J., O.J.OBERKIRCHER, M.S.BLICK:
Precocious puberty in a case of bilateral interstitial
cell tumor of the testis.
J.Urol.69 (1953), 562
- (72) TAMM, J.: Der Testosteronstoffwechsel beim Menschen.
Dtsch.med.Wschr.92 (1967), 2037
- (73) TASHIMA, C.K., R.TIMBERGER, R.BURDICK, M.LEAVY, R.W.
RAWSON:
Cerebrospinal fluid titer of chorionic gonadotropin in
patients with intracranial metastatic choriocarcinoma.
J.clin.Endocr.25 (1965), 1493
- (74) TAUB, J.: Malignant testis tumor, cryptorchism and polyorchi-
dism in a pseudohermaphrodite.
J.Urol.71 (1954), 475
- (75) TAVARES, A.:
Puberdade precoce e ginecomastia por tumor de celu-
las intersticias do testiculo.
Acta gyn.obst.hisp.lusit 2 (1952), 231
- (76) THOMPSON, I.M., J.WEAR, C.AIMOND, E.J.SCHEWE, J.SALA:
An analytical survey of one hundred and seventy-eight
testicular tumors.
J.Urol.85 (1961), 173
- (77) WARD, J.A., S.KRANTZ, J.MENDELOFF, E.HALTIWANGER:
Interstitial cell tumor of the testis; two case report.
J.clin.Endocr.20 (1960), 1622
- (78) WILKINS, K., W.FLEISCHMANN, J.E.HOWARD:
Macro-genitosomia praecox associated with hyperpla-
sia of the androgenic tissue of the adrenal and death
from adrenocortical insufficiency: Case report.
Endocrinology 26 (1940), 385)
- (79) WOTITZ, H.H., J.W.DAVIS, H.M.LEMON:
Steroid biosynthesis by surviving testicular tumor tissue.
J.Biol.Chem.216 (1955), 677

- (80) VECCHINSKI, T.O., W.H.JAESCHKE, H.VERMUND:
Testicular tumors, an analysis of 112 consecutive cases,
Am.J.Roentgen.95 (1965), 494
- (81) ZONDEK, H.:
Die Krankheiten der endokrinen Drüsen
(Basel: B.Schwabe u. Co., 1953)

LEBENS LAUF

Am 12. April 1941 wurde ich als Sohn des techn. Bundesbahnoberamtsrat Rudolf Sedlmayer und seiner Ehefrau Anna, geb. Trautvetter in München geboren. Nach dem Besuch der Volksschule an der Werdenfelsstrasse in München trat ich in die Klenze-Oberrealschule in München ein. Am 17. Juli 1963 legte ich dort die Reifeprüfung ab. Im Wintersemester 1963/64 studierte ich an der Universität München Naturwissenschaften, im Sommersemester 1964 begann ich das Medizinstudium. Das Vorphysikum legte ich am 27. April 1965 ab, das Physikum bestand ich am 28. Juli 1966. Famuliert habe ich an der I. und II. Medizinischen Universitätsklinik in München und an der Chirurgischen Universitätsklinik ebenfalls in München. Das Staatsexamen für Medizin bestand ich am 16. Dezember 1969.

